



**ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ**

Λ. Αλεξάνδρας 105 (4<sup>ος</sup> όροφος), 114 75, Αθήνα • Τηλ. & Fax: 210 6457971

[www.hesmo.gr](http://www.hesmo.gr) • [hesmo@otenet.gr](mailto:hesmo@otenet.gr)

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ  
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

**Επιτροπή Σύνταξης:**

Γ. Αραβαντινός, Χ. Ανδρεάδης, Ι. Μπουκοβίνας, Ι. Σουγκλάκος, Γ. Πενθερουδάκης

**3<sup>η</sup> Έκδοση**

**ΑΘΗΝΑ, ΜΑΡΤΙΟΣ 2013**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ .....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	5
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ.....	8
Α. ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ Ι-ΙΙΙ).....	8
Β. ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού και τοπικά προχωρημένος καρκίνος) .....	14
Γ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	16
2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ .....	28
Α. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (αμέσως μετά ή πριν την αρχική χειρουργική επέμβαση).....	28
Β. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ.....	29
3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ .....	35
Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	35
Β. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	37
4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ .....	41
Α. ΣΤΑΔΙΑ Ι-ΙΙΑ .....	41
Β. ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΒ-ΙΙΙΑ.....	42
Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	42
5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	46
Α. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	46
Β. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	50
6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ .....	63
7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ.....	67
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ .....	67
ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	68
8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ .....	73
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ.....	73
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ .....	80
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ .....	89
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ .....	95
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ .....	98
ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS, GEP-NET) .....	102
ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ .....	108
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΩΚΤΟΥ .....	125
9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ .....	128
10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ .....	132
11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ .....	140
12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ.....	147
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	147
ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	148
13. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ .....	153
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	153
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	154
14. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ .....	158
Α. ΓΕΝΙΚΑ .....	158
Β. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ .....	161
Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST).....	162
Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ.....	164
Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ) .....	164
15. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ .....	170
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	170

ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ) .....	171
<b>16. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING .....</b>	<b>175</b>
A. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	175
B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	176
<b>17. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ .....</b>	<b>179</b>
A. LOW-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ LOW-GRADE ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑΤΑ .....	179
B. HIGH-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ( WHO grade III: Αναπλαστικό αστροκύττωμα και WHO grade IV: Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα).....	179
Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ .....	180
<b>18. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ .....</b>	<b>185</b>
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ .....	185
<b>19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ .....</b>	<b>192</b>
A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	192
B. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	193
Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	194
<b>20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ (ΚΑΠΕ).....</b>	<b>198</b>
<b>21. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ .....</b>	<b>202</b>
A. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	202
B. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	204
<b>22. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>207</b>
ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFs) .....	207
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ESMO ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Π.Δ.Ε.) ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	212
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	217
ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ .....	219
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....</b>	<b>223</b>
ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ .....	223

## ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ) βρίσκεται στην ευχάριστη θέση να παρουσιάσει το παρόν πόνημα των «Κατευθυντηρίων Οδηγιών Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων σε Ασθενείς με Νεοπλασματικά Νοσήματα» που αποτελεί επικαιροποίηση του αντίστοιχου το οποίο παρουσιάστηκε και υποβλήθηκε για πρώτη φορά στο ΚΕΣΥ και τον ΕΟΦ το Δεκέμβριο του 2010. Οι οδηγίες εκείνες εγκρίθηκαν από την Ολομέλεια του ΚΕΣΥ στις 29 Δεκεμβρίου 2010 και αποτέλεσαν κάτ' ουσία τη βάση των αντίστοιχων Οδηγιών που κυκλοφόρησαν από τον ΕΟΦ τον Οκτώβριο του 2011. Η προσπάθεια αυτή της ΕΟΠΕ συγκεντρώνει και καταγράφει το σύνολο των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των συμπαγών κακοήθων νεοπλασμάτων.

Η καταγραφή των φαρμακευτικών συνδυασμών δεν περιορίστηκε μόνο σε εκείνους που περιλαμβάνουν φάρμακα εγκεκριμένα για τον ειδικό τύπο του νεοπλασματος. Έλαβε υπ' όψιν της, επίσης, την αποδοχή χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στη διεθνή καθημερινή πρακτική, καθώς και την αποδοχή τους από διεθνείς οργανισμούς που έχουν θεσπίσει κατευθυντήριες οδηγίες (λ.χ. NCCN, ESMO). Τέλος, περιέλαβε συνδυασμούς φαρμάκων που έχουν αποδείξει σε πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες την αποτελεσματικότητά τους, ανεξάρτητα από το αν τα φάρμακα έχουν λάβει την ένδειξη για το συγκεκριμένο νεόπλασμα. Επειδή οι εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπευτική του καρκίνου είναι ραγδαίες τα τελευταία χρόνια και σε ορισμένες, μάλιστα, περιπτώσεις, ανατρέπουν πλήρως την πρόγνωση των ασθενών κρίθηκε ότι ήταν αναγκαίο να πραγματοποιηθεί η παρούσα επικαιροποίηση των κατευθυντηρίων οδηγιών προς ενημέρωση κάθε ενδιαφερόμενου.

Η προσπάθεια αυτή φιλοδοξεί να βοηθήσει στην επίλυση ενός σοβαρού κοινωνικού προβλήματος που σχετίζεται με το κόστος της θεραπείας των ασθενών και την ασφαλή και ισότιμη πρόσβασή τους στα νεότερα και, ιδιαίτερα, ακριβά αντινεοπλασματικά φάρμακα. Φιλοδοξία της ΕΟΠΕ είναι να προσφέρει συνεχώς την επιστημονική γνώση και τεχνογνωσία των μελών της, προκειμένου να συνδράμει την Πολιτεία στη δημιουργία του θεσμικού πλαισίου και των κανονισμών που εξασφαλίζουν την απρόσκοπτη άσκηση της Παθολογικής-Ογκολογίας από τους λειτουργούς της, και την πρόσβαση στα φάρμακα εκείνα που η έρευνα αναδεικνύει τη σημαντικότητά τους στη θεραπεία του καρκίνου για τους ασθενείς. Τέλος, το πόνημα αυτό απευθύνεται και σε όλα τα μέλη της ΕΟΠΕ, σε μια προσπάθεια διευκόλυνσης της καθημερινής πρακτικής τους.

Το αρχικό πόνημα χρησιμοποίησε ως κύρια βάση το βιβλίο «Βασικά Χημειοθεραπευτικά Σχήματα», έκδοσης Α.Ν.Θ. «ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ», Θεσσαλονίκη, Ιούλιος 2009, με συγγραφείς: Δ. Μουρατίδου, Χ. Ανδρεάδη, Κ. Παπαζήση, Ε. Λάλλα, Ν. Διαμαντόπουλο, Α. Κοντοβίνη. Το ΔΣ της ΕΟΠΕ θα ήθελε να ευχαριστήσει ιδιαίτερα τους συγγραφείς του βιβλίου αυτού για τη σημαντική τους συμβολή στη δημιουργία Ελληνικών Κατευθυντηρίων Οδηγιών στην αντιμετώπιση των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα.

Η παρούσα επικαιροποίηση πραγματοποιήθηκε με τη συμβολή της Ομάδας Νέων Ελλήνων Ογκολόγων (ΟΝΕΟ) της ΕΟΠΕ και ιδιαίτερα από τους συναδέλφους κ.κ. Ε. Βούλγαρη, Β. Γκολφινόπουλο, Π. Γκούβερη, Δ. Διονυσόπουλο, Ε. Θανοπούλου, Α. Καραμπεάζη, Ν.

Κατιρτζόγλου, Π. Κουντουράκη, Δ. Κρικέλη, Γ. Λύπα, Ι. Μούντζιο, Ε. Μπουρνάκη, Α. Μπούτη, Ν. Διαμαντόπουλο, Α. Πάλλη, Φ. Σταυρίδη, Α. Στριμπάκο, Δ. Τρυφωνόπουλο, Μ. Τσιατά και Ν. Τσουκαλά. Το ΔΣ της ΕΟΠΕ θα ήθελε να εκφράσει τα συγχαρητήριά του για την εμπεριστατωμένη δουλειά τους και την ουσιαστική συνδρομή τους στην προσπάθεια της Εταιρείας να αναδείξει την κοινωνική της ευαισθησία και το συμβουλευτικό-εκπαιδευτικό της ρόλο προς την Πολιτεία και την Επιστημονική Κοινότητα. Το ΔΣ της ΕΟΠΕ επιθυμεί, επίσης, να ευχαριστήσει ιδιαίτερα τους κ.κ. Γεράσιμο Αραβαντινό, Χαράλαμπο Ανδρεάδη, Ιωάννη Μπουκοβίνα, Ιωάννη Σουγκλάκο και Γεώργιο Πενθερουδάκη, που με περισσή φιλοτιμία και υπευθυνότητα ανέλαβαν να οργανώσουν και να εκπονήσουν το παρόν έργο. Επίσης, επιθυμεί να ευχαριστήσει τους κ.κ. Ν. Παυλίδη, Γ. Φούντζηλα, Δ. Μπαφαλούκο και Ε. Σαμαντά για την κριτική συμβολή τους στην τελική επεξεργασία των οδηγιών αυτών.

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΟΠΕ, 2011 - 2013**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι γιατροί, και μάλιστα κατ' εξοχήν οι Ογκολόγοι που συνήθως αντιμετωπίζουν παθήσεις που στον κόσμο, ακόμη και σε πολλούς γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, προκαλούν δέος, έχουν την τάση να θέλουν να χρησιμοποιήσουν κάθε δυνατό μέσο προκειμένου να πετύχουν το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα σε κάθε ασθενή. Ειδικά, λοιπόν, για τους Παθολόγους-Ογκολόγους, στη καθημερινή τους πάλη με τη νεοπλασματική νόσο, είναι ιδιαίτερα δύσκολη η παραδοχή της ήττας και η επερχόμενη κατάληξη ενός ασθενούς με τον οποίο, κατά κανόνα, έχει ήδη αναπτυχθεί κάποια «προσωπική σχέση» και έχουν μοιραστεί μαζί του και με το περιβάλλον του ελπίδες και προσωρινές νίκες. Υπάρχει, επομένως, ο κίνδυνος ο θεράπων ιατρός να αντιδράσει συναισθηματικά και λιγότερο επιστημονικά, εφαρμόζοντας θεραπευτική αγωγή που έχει ελάχιστες ή καθόλου πιθανότητες επιτυχίας.

Στη χώρα μας υπήρχε παλαιότερα ένα μάλλον θολό τοπίο με κανόνες που κανείς δε γνώριζε και κανείς δεν ήλεγχε την εφαρμογή τους. Έτσι, πρακτικά, υπήρχε η ελευθερία να χορηγείται στους ασθενείς οποιοδήποτε φάρμακο, που θεωρείτο χρήσιμο, στη βάση των επιστημονικών γνώσεων και της συνεχούς επιστημονικής ενημέρωσης. Εκτός από τους Παθολόγους-Ογκολόγους, πολλοί γιατροί άλλων ειδικοτήτων, χωρίς καμία ανάλογη ειδίκευση και εκπαίδευση, επίσης αντιμετωπίζουν Ογκολογικούς ασθενείς, ενίοτε από καλή πρόθεση καλύπτοντας την έλλειψη ειδικού (π.χ. στην επαρχία) άλλοτε όμως για άλλους λόγους.

Πρόσφατα, με δεδομένη και τη κατάσταση της Οικονομίας, διαμορφώνεται μία κλιμακούμενη πίεση από την Πολιτεία, μέσω των Ασφαλιστικών Ταμείων, να εφαρμόσει ασφυκτικούς περιορισμούς στη χορήγηση αντινεοπλασματικών φαρμάκων, με μοναδικό κριτήριο εάν ένα συγκεκριμένο φάρμακο έχει επίσημη «ένδειξη» για κάποια νόσο. Η ένδειξη χορηγείται από τον ΕΟΦ και αναγράφεται υποχρεωτικά και επί λέξει στη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. Τα Ταμεία αρνούνται την αποζημίωση του κόστους των φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων ακόμα και σε περιπτώσεις ιάσιμων νόσων με το, νομικά σωστό, επιχείρημα ότι απλά εφαρμόζουν το νόμο, ο οποίος δεν αφήνει κανένα περιθώριο ευελιξίας καθόσον **«Απαγορεύεται, με ευθύνη του θεράποντος ιατρού, η συνταγογράφηση φαρμάκων εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων και δοσολογίας, όπως αυτά καθορίζονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος που συνοδεύει το φάρμακο»** (Νόμος 3457/ΦΕΚ 93/08-05-2006, «Μεταρρύθμιση του Συστήματος Φαρμακευτικής Περίθαλψης» Κεφάλαιο Α': Διατάξεις περί φαρμακευτικής περίθαλψης, Άρθρο 8.4). Σε ειδικές περιπτώσεις και μετά από υποβολή πολύπλοκων δικαιολογητικών, ειδική υπηρεσία του ΕΟΦ μπορεί να εγκρίνει τη κατ' εξαίρεση χορήγηση φαρμάκων εκτός ενδείξεων σε ασθενείς. Και στην περίπτωση αυτή το Ασφαλιστικό Ταμείο του ασθενούς μπορεί να αρνηθεί την κάλυψη του κόστους των φαρμάκων! Ανάμεσα στα απαιτούμενα δικαιολογητικά περιλαμβάνεται δήλωση του θεράποντος ιατρού ότι αναλαμβάνει προσωπικά την ευθύνη για τυχόν παρενέργειες του φαρμάκου, οι οποίες είναι ήδη γνωστές, μια και το φάρμακο, για να είναι εμπορικά διαθέσιμο, ήδη κυκλοφορεί ως εγκεκριμένο σε άλλη νόσο. Ένα άλλο απαιτούμενο δικαιολογητικό είναι βεβαίωση της Φαρμακευτικής Εταιρείας που παράγει το φάρμακο ότι έχει δρομολογήσει έγκριση του φαρμάκου για τη συγκεκριμένη ένδειξη, πράγμα που είναι συνήθως απίθανο ή ακόμα και ουτοπικό σε περιπτώσεις σπανίων νόσων.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι, η θέσπιση ορθών κανόνων είναι προς το συμφέρον όλων. Πρώτα των ασθενών γιατί τους κατοχυρώνει ότι θα λάβουν την κρατούσα σωστή θεραπευτική αγωγή. Δεύτερο, των θεραπόντων γιατρών γιατί αντί να αυτοσχεδιάζουν και να λειτουργούν κατά περίπτωση, θα λειτουργούν στη βάση επιστημονικά θεσπισμένων κανόνων. Και τρίτο, είναι προς το συμφέρον της Πολιτείας, και επομένως του κοινωνικού συνόλου, στο βαθμό που η επιστημονικά ορθή θεραπευτική αγωγή θα περιορίσει τη σπατάλη που συνεπάγεται μία αδόκιμη και αναποτελεσματική θεραπεία ενώ, παράλληλα, θα συμβάλει στην ποιοτική αναβάθμιση του υγειονομικού συστήματος.

Για να γίνει κατανοητή η ουσία του προβλήματος πρέπει να συζητηθεί εάν οι «εγκεκριμένες από τον ΕΟΦ ενδείξεις» μπορεί να είναι το μοναδικό κριτήριο, πράγμα που για τον μη επαίοντα ακούγεται σωστό. Οι ενδείξεις αυτές βασίζονται, δυστυχώς, αποκλειστικά και μόνο σε αντίστοιχες αιτήσεις Φαρμακευτικών Εταιρειών. Συνήθως οι Εταιρείες πραγματοποιούν μεγάλες, πολυέξοδες και χρονοβόρες μελέτες και, εφ' όσον το αποτέλεσμα είναι θετικό για το φάρμακό τους, υποβάλλουν αίτηση για έγκριση σε μεγάλους διεθνείς οργανισμούς, όπως το Αμερικανικό FDA και το Ευρωπαϊκό EMA. Τα τελευταία χρόνια, ο Ελληνικός ΕΟΦ, μετά από αντίστοιχο αίτημα των Φαρμακευτικών Εταιρειών, επισημοποιεί την Ευρωπαϊκή έγκριση και στη χώρα μας. Στο σύνολό της η διαδικασία είναι χρονοβόρα και πολυέξοδη και, επομένως, οι Εταιρείες συνήθως επιδιώκουν την έγκριση νέων φαρμάκων σε «μεγάλες αγορές», άρα σε συχνές νόσους, όπως ο καρκίνος του μαστού, πνεύμονα, παχέος εντέρου. Για τις άλλες νόσους συχνά υπάρχουν πελώρια κενά. Πρόβλημα υπάρχει επίσης σε όλες τις νόσους σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών που έχουν εξαντλήσει τους εγκεκριμένους θεραπευτικούς συνδυασμούς ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε αυτούς, αλλά έχουν ιάσιμη ή σαφώς επηρεάσιμη νόσο, είναι σε καλή κατάσταση, η νόσος τους έχει δείξει στο παρελθόν σημαντική χημειοευσαισθησία κλπ. Είναι προφανές ότι, όλοι αυτοί οι ασθενείς, δικαιούνται φαρμακευτικής αγωγής.

Στην Ιατρική Επιστήμη και, εν προκειμένω στην Ογκολογία, υπάρχουν διεθνείς Κλινικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (Clinical Guidelines). Αυτονόητο αίτημα της Ιατρικής Ογκολογικής κοινότητας είναι οι αποφάσεις να λαμβάνονται με βάση επιστημονικά τεκμηριωμένες, συμφωνημένες και καταγεγραμμένες Κατευθυντήριες Οδηγίες. Η Επιστημονική Ένωση των Ογκολόγων (Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας-ΕΟΠΕ) διατυπώνει και σας γνωστοποιεί τη δεύτερη έκδοση της καταγραφής των Ελληνικών Κατευθυντήριων Οδηγιών με σκοπό να προσφέρει τις καλές της Υπηρεσίες προς την Πολιτεία. Η συγγραφή αυτών των Κατευθυντηρίων Οδηγιών βασίστηκε σε διεθνώς ισχύοντα δεδομένα, όπως αυτά καταγράφονται στις επίσημες ενδείξεις των διαφόρων φαρμάκων, σε αναγνωρισμένες διεθνείς βάσεις Κατευθυντήριων Οδηγιών (NCCN, ESMO και ASCO GUIDELINES). Επίσης, για τα φάρμακα για τα οποία δεν υπάρχει έγκριση, οι προτάσεις βασίζονται στην ύπαρξη τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που αποδεικνύουν, χωρίς αμφιβολία, την ωφέλειά τους. Πρόθεση της ΕΟΠΕ είναι να αποτελέσει το παρόν πόνημα τη βάση ώστε, περιοδικά, να εμπλουτίζεται και να ανανεώνεται με τις τεκμηριωμένες νέες θεραπευτικές εξελίξεις, πάντοτε προς όφελος των ασθενών και του Δημοσίου Συμφέροντος. Με τον τρόπο αυτό, ο ΕΟΦ θα μπορούσε να επεκτείνει τις ενδείξεις των ογκολογικών φαρμάκων με βάση τα επιστημονικά δεδομένα και όχι μόνο με βάση τις αιτήσεις των Φαρμακευτικών Εταιρειών.

Είναι προφανές ότι το πόνημα αυτό θα πρέπει να ανανεώνεται σε εύλογα χρονικά διαστήματα, δεδομένου ότι, οι ενδείξεις των αντινεοπλασματικών φαρμάκων είναι μεταβαλλόμενες ενώ, συγχρόνως αναπτύσσονται νέα φάρμακα και θεραπευτικές. Προς τούτο, προτείνεται η λειτουργία ειδικής Επιτροπής με εκπροσώπους των ενδιαφερομένων Φορέων η οποία, επιπλέον, θα αντιμετωπίζει και θα επιλύει τις ειδικές καταστάσεις που θα ανακύπτουν. Παράλληλα, θα πρέπει να ρυθμισθεί το θέμα της συνταγογράφησης των αντικαρκινικών φαρμάκων, που οφείλει να περιορισθεί μόνο στους Παθολόγους-Ογκολόγους που διαθέτουν και την ανάλογη εκπαίδευση για τη χρήση τους. Ανάλογο δικαίωμα συνταγογράφησης θα πρέπει να οριστεί για φάρμακα επικουρικά της Ακτινοθεραπείας για τους Ακτινοθεραπευτές-Ογκολόγους.

Με την παρούσα πρόταση η σημερινή σύγχυση, οι διαφωνίες, τα παράπονα και οι κραυγές διαμαρτυρίας μπορεί να αντικατασταθούν από μία θεσμοθετημένη και καθολικά αποδεκτή διαδικασία που:

- 1) θα είναι προς το συμφέρον των ασθενών που θα έχουν πρόσβαση στις επιστημονικά τεκμηριωμένες θεραπευτικές αγωγές ενώ θα αποφεύγουν τις αδόκιμες αγωγές και μάλιστα συχνά από μη ειδικούς γιατρούς,
- 2) θα είναι προς το καλώς νοούμενο συμφέρον των Παθολόγων-Ογκολόγων στο βαθμό που θα κινούνται στα πλαίσια δίκαιης, ξεκάθαρης και συμπαγούς επιστημονικής βάσης, χωρίς το αίσθημα ότι δεν τους δίνεται η δυνατότητα να βοηθήσουν ασθενείς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την παρέμβασή τους, και,
- 3) θα είναι προς το συμφέρον της Πολιτείας και του κοινωνικού συνόλου, που από τη μία θα φροντίζει τον ασθενή ενώ από την άλλη θα αποφεύγει υπέρογκο και συχνά ανώφελο κόστος άστοχων θεραπευτικών χειρισμών.



## 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 45-55 ετών. Κάθε χρόνο 1.000.000 γυναίκες νοσούν από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως, ενώ 1 στις 9 γυναίκες του Δυτικού Ημισφαιρίου θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής της. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, η σταδιακή κατανόηση των οποίων οδηγεί στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου. Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού συνεργάζονται πολλές ιατρικές ειδικότητες (ακτινολόγοι, χειρουργοί, παθολογοανατόμοι, κλινικοί ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές), που είναι προτιμότερο να συνεργάζονται από την αρχή της νόσου και να συναποφασίζουν για τη στρατηγική. Τα νέα δεδομένα της μοριακής βιολογίας εισέρχονται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη και βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της πορείας της νόσου όπως και στις θεραπευτικές αποφάσεις. Η αρμονική συνεργασία αυτών των ειδικοτήτων, μαζί με τη βοήθεια των ερευνητών μετατρέπει σταδιακά ένα ανίατο νόσημα σε μία χρόνια νόσο. Τέλος, η ενεργή συμμετοχή της ασθενούς στις αποφάσεις για θεραπεία θεωρείται σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση μιας νόσου όπου συχνά ο γιατρός μαζί με την ασθενή θα φτάσουν σε σταυροδρόμια κρίσιμων αποφάσεων.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ

#### A. ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ I-III)

#### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

##### A1. Ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

##### i) Χαμηλής επικινδυνότητας (πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω)

pT $\leq$ 1cm

ER (+)

HER2 (-)

Grade I

Ηλικία > 35 έτη

*Επιπλέον, βοηθητικά και εφόσον έγινε μοριακό test:*

*Recurrence score < 18 (Oncotype DX) για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή χαμηλής επικινδυνότητας (Low-risk) στη μοριακή υπογραφή του Amsterdam (mammaprint).*

Οι γυναίκες χαμηλής επικινδυνότητας αντιμετωπίζονται μόνο με ορμονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

**Σημείωση 1:** Οι ασθενείς με recurrence score 18-30 (Oncotype DX) θεωρούνται ενδιάμεσης επικινδυνότητας. Αν και οι αρχικές μελέτες δεν έδειξαν όφελος της χημειοθεραπείας σε αυτή την ομάδα, το διάστημα εμπιστοσύνης είναι μεγάλο και αναμένονται περισσότερες αναλύσεις στο μέλλον. Μέχρι τότε, για την απόφαση της adjuvant χημειοθεραπείας στις γυναίκες με RS 18-30 πρέπει να συνεκτιμούνται και άλλοι παράγοντες.

**Σημείωση 2:** Η απόφαση για συμπληρωματική χημειοθεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει και τη γνώμη της ασθενούς, αφού της παρατεθούν με σαφήνεια τα δεδομένα και η ισορροπία πιθανού οφέλους-κινδύνου.

**ii) Ενδιάμεσης και αυξημένης επικινδυνότητας** (ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω)

pT>1 cm

ER (-)

PgR (-)

p53 (+) ή Ki67 + >10%

HER2 (+) [Ενίσχυση του γονιδίου με FISH ή έκφραση 3+ με ανοσοϊστοχημεία]

Grade II-III

Ηλικία < 35 έτη

*Επιπλέον, βοηθητικά και εφόσον έγινε μοριακό test.*

*Recurrence score >30 (Oncotype DX) ή αυξημένης επικινδυνότητας (High-risk) στη μοριακή υπογραφή του Amsterdam (mammaprint).*

Προεμμηνοπαυσιακές:

Χημειοθεραπεία με FEC ή EC ή AC (4 κύκλοι) ακολουθούμενο από Ταξάνη (docetaxel ή paclitaxel) (4 κύκλοι) και στη συνέχεια ορμονοθεραπεία, ανάλογα με τους ορμονικούς υποδοχείς

Μετεμμηνοπαυσιακές:

FEC ή TC (4-6 κύκλοι) ή EC ή AC (4 κύκλοι), κλασικό CMF (cyclophosphamide από του στόματος) ή CMF και στη συνέχεια ορμονοθεραπεία, ανάλογα με τους ορμονικούς υποδοχείς

## **A2. Ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες**

### **Προεμμηνοπαυσιακές:**

EC ή AC ή FEC (4 κύκλοι) + Ταξάνη (docetaxel ή paclitaxel)(4 κύκλοι)

Επί θετικών υποδοχέων: ορμονοθεραπεία

### **Μετεμμηνοπαυσιακές:**

Ίδια χημειοθεραπευτικά σχήματα. Επί μεγάλης ηλικίας ή αντενδείξεων χρήσης ταξανών, FEC ή εναλλακτικά CMF

Επί θετικών υποδοχέων: ορμονοθεραπεία

### **Σχήματα Adjuvant χημειοθεραπείας**

#### **1. CMF (από του στόματος)**

Cyclophosphamide 100mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1-14, PO

Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 8, IV

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 8, IV

Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

#### **2. CMF (ενδοφλεβίως)**

Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>, d1+8

Methotrexate 40 mg/m<sup>2</sup>, d1+8

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, d1+8

Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

#### **3. FEC**

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, IV

Epirubicin 60-90 mg/m<sup>2</sup>, IV

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

#### 4. **FEC-100**

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, IV

Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, IV

Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

#### 5. **EC + Ταξάνη**

Epirubicin 90 mg/m<sup>2</sup>, IV

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

Και ακολούθως:

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV, κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους, ή

Docetaxel 75-100mg/m<sup>2</sup> IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

#### 6. **TC**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV

Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

#### 7. **TAC**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV

Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, IV

Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους με G-CSF

#### 8. **TCH** (ασθενείς με HER2+ όγκο)

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV

Carboplatin AUC 6, IV

Trastuzumab 6 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους, συνέχιση του trastuzumab ως τη συμπλήρωση 1 έτους

**Σημείωση 1 :** Σε όλες τις γυναίκες σε περίπτωση HER2 θετικής νόσου προστίθεται Trastuzumab (6 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg) είτε μαζί με την ταξάνη ή στο τέλος της adjuvant χημειοθεραπείας. Η συνολική διάρκεια χορήγησης του trastuzumab είναι προς το παρόν ένα έτος.

**Σημείωση 2:** Σε γυναίκες με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και μη-υπερέκφραση του HER2 (triple-negative ή basal type στην μοριακή υπογραφή) η adjuvant θεραπεία πρέπει ενδεχομένως να περιέχει αλκυλιούντα παράγοντα (cyclophosphamide), ή πλατινούχους συνδυασμούς με cisplatin ή carboplatin.

**Σημείωση 3:** Το σχήμα EC + Ταξάνη προτιμάται σε γυναίκες κάτω των 35 ετών.

**Σημείωση 4:** Σε επιλεγμένα περιστατικά μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με μέγεθος όγκου μεταξύ 1-2 cm και καλά προγνωστικά στοιχεία μπορεί να χορηγηθεί μόνο ορμονοθεραπεία.

**Σημείωση 5:** Το σχήμα CMF έχει φανεί κατώτερο από τα σχήματα με βάση την ανθρακυκλίνη.

**Σημείωση 6:** Οι γυναίκες που έχουν ένδειξη για adjuvant ακτινοθεραπεία πρέπει πρώτα να τελειώσουν την adjuvant χημειοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της καθυστέρησης στη χορήγηση ακτινοθεραπείας μέχρι 6 μήνες από την επέμβαση.

**Σημείωση 7:** Σύμφωνα με τα κριτήρια του NCCN, η εντατικοποιημένη διαδοχική X/θ συνιστάται ως θεραπεία εκλογής σε όλες τις ασθενείς που θα υποβληθούν σε συμπληρωματική X/θ με χορήγηση προφυλακτικά αυξητικού παράγοντα (G-CSF).

**Σημείωση 8:** Είναι πιθανό η χορήγηση Docetaxel ανά 3 εβδομάδες και η εβδομαδιαία χορήγηση Paclitaxel να είναι αποτελεσματικότερες της ανά 3 εβδομάδες χορήγησης Paclitaxel και της εβδομαδιαίας χορήγησης Docetaxel.

**Σημείωση 9:** Η προσθήκη αλάτων της πλατίνας σε ασθενείς με τριπλά-αρνητική νόσο χρησιμοποιείται από αρκετά εξειδικευμένα κέντρα, αν και αναμένεται περαιτέρω μελέτη.

## ADJUVANT ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντιμετωπίζονται με LHRH ανάλογο (για 3 έτη) και tamoxifen για 5 έτη.

**Σημείωση 1:** Πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη ABCSG-12 έδειξαν ότι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι δυνατή η χορήγηση LHRH ανάλογου σε συνδυασμό με anastrozole που έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την tamoxifen. Οι αναστολείς αρωματάσης πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες με δυσανοχή στην tamoxifen και πάντα σε συνδυασμό με ένα LHRH ανάλογο.

**Σημείωση 2:** Τόσο η μελέτη SOFT όσο και η μελέτη TEXT θα αναδείξουν τον ιδανικό συνδυασμό ορμονοθεραπείας για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

**Σημείωση 3:** Η μελέτη ABCSG-12 έδειξε όφελος όταν στη συμπληρωματική θεραπεία προστέθηκε zoledronate. Η standard χορήγηση ωστόσο διφωσφονικών στη συμπληρωματική θεραπεία δεν συμπεριλήφθηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Πρόσφατα δεδομένα (μελέτη AZURE) έδειξαν όφελος στις μετεμμηνοπαυσιακές αλλά όχι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

**Σημείωση 4:** Σε περίπτωση υψηλού κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών ή επιθυμίας της γυναίκας η ωοθηκεκτομή μπορεί να αντικαταστήσει το ανάλογο. LHRH

**Σημείωση 5:** Η ακτινική στείρωση δε συνιστάται πλέον.

Η χορήγηση LHRH δε συνιστάται πλέον σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία και δεν προσφέρει όφελος στη συνολική επιβίωση τους σύμφωνα με πρόσφατα *overviews*.

2. Οι **μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες** αντιμετωπίζονται με μια από τις παρακάτω επιλογές:

- i. Αναστολέας αρωματάσης (τακτική εξ αρχής χορήγησης) (anastrozole, letrozole, exemestane)
- ii. Tamoxifen για 5 έτη (μόνον σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου)
- iii. Tamoxifen για 2-3 έτη και στη συνέχεια αναστολέα αρωματάσης (τακτική διαδοχικής χορήγησης)
- iv. Tamoxifen για 5 έτη και στη συνέχεια 2-5 χρόνια αναστολέα αρωματάσης (τακτική παρατεταμένης *adjuvant* χορήγησης)

**Σημείωση 1:** Από αυτές τις τακτικές η εξ αρχής χορήγηση είναι η μόνη που ως τώρα έχει συγκριθεί με την *tamoxifen* και έχει δείξει υπεροχή σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (ATAC και BIG 1-98). Η πιο πρόσφατη ανάλυση της BIG 1-98 (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8,1 έτη) κατέδειξε όφελος στη συνολική επιβίωση από την εξ αρχής χορήγηση *letrozole* έναντι της εξ αρχής χορήγησης *tamoxifen*(80). Οι μελέτες που έδειξαν το όφελος από τις τακτικές διαδοχικής και παρατεταμένης *adjuvant* χορήγησης τυχαιοποίησαν τις ασθενείς μετά από κάποια χρόνια χορήγησης *tamoxifen*. Έτσι δεν υπολογίσθηκε το όφελος που θα είχαν αν έπαιρναν αναστολείς αρωματάσης από την αρχή. Τα πρώτα αποτελέσματα της BIG 1-98 μιλούν για υπεροχή της εξ αρχής τακτικής έναντι της διαδοχικής τακτικής, ιδίως για τις γυναίκες με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Στη μελέτη BIG 1-98, η τακτική διαδοχικής χορήγησης δεν απεδείχθη πιο αποτελεσματική από την τακτική εξ αρχής χορήγησης Πάντως, οι γυναίκες μέτριου ή υψηλού κινδύνου ή με θετικούς λεμφαδένες που ξεκίνησαν αγωγή με *tamoxifen*, πρέπει οπωσδήποτε να συνεχίσουν με αναστολέα αρωματάσης, στο τέλος της πενταετίας ή καλύτερα μετά από 2-3 χρόνια *tamoxifen*.

Οι αναστολείς αρωματάσης που έδειξαν υπεροχή στην εξ αρχής χορήγηση είναι η *anastrozole* (μελέτη ATAC) και η *letrozole* (μελέτη BIG 1-98). Η *exemestane* απέτυχε να αποδείξει την υπεροχή της έναντι της *tamoxifen* στη μελέτη TEAM, αλλά έχει αποδείξει την αξία της σε γυναίκες που ξεκίνησαν με *tamoxifen* (μελέτη IES στη διαδοχική τακτική).

**Σημείωση 2:** Η συνολική διάρκεια της ορμονοθεραπείας στις γυναίκες ενδιάμεσης ή αυξημένης επικινδυνότητας προς το παρόν είναι 5 έτη, αλλά φαίνεται ότι πιθανότατα οι τάσεις είναι να υιοθετηθεί πλέον μακρόχρονη θεραπεία καθ'οτι σε αυτές τις γυναίκες οι μελέτες με παρατεταμένη χορήγηση αναστολέα αρωματάσης έδειξαν όφελος στα πρωτεύοντα καταληκτικά τους σημεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

**Σημείωση 3:** Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HER2-θετική νόσο προτιμάται να αντιμετωπίζονται με αναστολέα αρωματάσης.

**Σημείωση 4:** Μετεμμηνοπαυσιακές είναι οι γυναίκες:

1. Πάνω από 60 ετών.
2. Πάνω από 55 ετών που δεν είχαν έμμηνο ρύση για τουλάχιστον ένα χρόνο χωρίς να έχουν πάρει χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία.
3. Όσες έχουν κάνει ολική υστερεκτομή.

Για όλες τις άλλες περιπτώσεις χρειάζεται βιοχημική απόδειξη του ορμονικού status (FSH, LH και β2-οιστραδιόλη ορού). Σε αυτές τις γυναίκες που το μετεμμηνοπαυσιακό status έχει καθοριστεί με βάση το ορμονικό προφίλ η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης πρέπει να συνοδεύεται με τακτική βιοχημική επιβεβαίωσή του.

Μη εμφάνιση εμμήνου ρύσεως δε συνεπάγεται ότι η γυναίκα θα πρέπει να θεωρείται μεταεμμηνοπαυσιακή (ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με *tamoxifen*). Αν απαιτείται η λήψη απόφασης για περαιτέρω ορμονικό χειρισμό, θα πρέπει να προσδιοριστεί το ορμονικό προφίλ της ασθενούς.

**Σημείωση 5:** Πρόσφατα εγκρίθηκε για τις γυναίκες που λαμβάνουν αναστολέα αρωματάσης και είναι αυξημένης επικινδυνότητας για οστεοπόρωση η ανά εξαμήνο χορήγηση *denosumab* (*prolia*) 60 mg μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου 1000 mg/d και vitamin D 400 IU/d.

**Σημείωση 6:** Τυχασιοποιημένη μελέτη ανέδειξε ότι η *exemestane* ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος σε υψηλού κινδύνου μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγκρινόμενη με placebo. Στα πλαίσια αυτά, τόσο η *ταμοξιφένη* όσο και η *ραλοξιφένη* έχουν ήδη έγκριση για την πρόληψη ανάπτυξης καρκίνου μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου.

**B. ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ** (Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού και τοπικά προχωρημένος καρκίνος)

### **B1. Συμπληρωματική (adjuvant) χημειοθεραπεία**

Ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο πρέπει να αντιμετωπίζονται με neoadjuvant χημειοθεραπεία. Ωστόσο, αν έχουν χειρουργηθεί πρέπει να ακολουθηθεί συμπληρωματική θεραπεία όπως στις γυναίκες αυξημένης επικινδυνότητας.

### **B2. Προεγχειρητική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία**

Σε HER 2-αρνητική νόσο:

1. FEC ( 8 κύκλοι) και επανεκτίμηση
2. FEC (4 κύκλοι) και Ταξάνη (4 κύκλοι) και επανεκτίμηση

3. Capecitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, δις ημερησίως (μέρες 1-14), PO + Docetaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV

*Σε HER2-θετική νόσο:*

1. Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup> σε 24ωρη έγχυση ή Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>/week ή 175 mg/m<sup>2</sup> ή Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>

Trastuzumab 8 mg/kg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 6 mg/kg

Κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους, και στη συνέχεια...

2. FEC κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους

Trastuzumab (ίδια δοσολογία)

3. Capecitabine+Docotaxel (όπως παραπάνω) + Trastuzumab

*Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί (Μελέτη NOAH):*

- Trastuzumab 8 mg/kg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 6 mg/kg σε συνδυασμό με:
- Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> & Paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup> για 3 κύκλους
- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> για 4 κύκλους και CMF για 3 κύκλους

**Σημείωση 1:** Εκτίμηση για χειρουργική επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία.

**Σημείωση 2:** Συνέχιση με Trastuzumab 6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες μέχρι τη συμπλήρωση 52 εβδομάδων θεραπείας.

**Σημείωση 3.** Σε μη-απάντηση στην πρώτη γραμμή neoadjuvant χημειοθεραπείας μπορεί να δοκιμαστεί χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με διαφορετικό σχήμα.

**Σημείωση 4.** Σε περίπτωση μη καλής ανταπόκρισης στην πρώτη γραμμή neoadjuvant που ακολουθείται από επέμβαση η επιλογή της adjuvant θεραπείας να είναι διαφορετικό σχήμα.

**Σημείωση 5:** Είναι προτιμότερο οι ασθενείς που ξεκινούν neoadjuvant χημειοθεραπεία να λαμβάνουν όλη τη σχεδιασμένη χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο και μετεγχειρητικά να συνεχίζουν με την υπόλοιπη αγωγή (ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία αν ενδείκνυται).

**Σημείωση 6:** Μελέτες φάσης II έδειξαν ότι ο διπλός αντι-HER2 συνδυασμός με lapatinib και trastuzumab και χημειοθεραπεία ως προεγχειρητική θεραπεία υπερέχει της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με έναν από τους παραπάνω παράγοντες όσον αφορά στα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης. Επιπλέον, ο συνδυασμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων pertuzumab και trastuzumab με χημειοθεραπεία για HER2 θετική νόσο προσφέρει όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας με έναν από τους παραπάνω παράγοντες. Όμως και στις δύο περιπτώσεις οι συνδυασμοί δεν έχουν ακόμα εγκριθεί από τους Ρυθμιστικούς Οργανισμούς (FDA, EMA).



**Σημείωση 7:** Το σχήμα TCH (βλ. επικουρική θεραπεία) χρησιμοποιείται από πολλούς και στη neoadjuvant όταν θέλουν να αποφύγουν τη χρήση ανθρακυκλινών σε ασθενείς με HER2+ όγκους.

**Σημείωση 8:** Οι ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς έχουν μεγάλη πιθανότητα για πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (σχεδόν 50%), σε σχέση με τις ασθενείς με θετικούς υποδοχείς ή/και λοβιακά καρκινώματα. Στις πρώτες, η neoadjuvant προσέγγιση θα πρέπει να αποφασίζεται με μεγαλύτερη ευκολία, καθώς η πλήρης παθολογοανατομική ύφεση σχετίζεται με εξαιρετικά καλή πρόγνωση.

**Σημείωση 9:** Ο ρόλος του bevacizumab στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία, παρόλα τα αρχικά θετικά αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων μελετών, μένει να αποδειχθεί.

## **Γ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Στη μεταστατική νόσο η χημειοθεραπεία έχει σκοπό την παράταση της επιβίωσης, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς. Η επιλογή της θεραπείας αποτελεί και την “τέχνη” της θεραπευτικής αντιμετώπισης στη μεταστατική νόσο και γίνεται με βάση

- τον κίνδυνο για την ζωή της ασθενούς
- την προηγούμενη θεραπεία (αν έχει πάρει ή όχι ανθρακυκλίνες ή/και ταξάνες ως adjuvant),
- τους ορμονικούς υποδοχείς
- την υπερέκφραση/ενίσχυση ή μη του HER2 (c-erbB-2)
- τις επιθυμίες της ασθενούς

Γενικά σε ασθενείς που έχουν υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων και αρνητικό HER2 χωρίς να απειλείται άμεσα η ζωή τους η επιλογή ορμονοθεραπείας είναι η πιο δόκιμη. Τα σχήματα με συνδυασμό δύο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν μεγαλύτερη επίπτωση στην ποιότητα ζωής και συνήθως προτιμώνται όταν η νόσος απειλεί τη ζωή (και χρειάζεται γρήγορη απάντηση).

### **Γ1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **1. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

1. Docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup>, IV ,

Κάθε 21 ημέρες

2. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV κάθε 21 ημέρες ή 80-90 mg/m<sup>2</sup>, IV σε εβδομαδιαία χορήγηση

3. Epirubicin 75-100 mg/m<sup>2</sup>, IV ή doxorubicin 60-75mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 21 ημέρες  
H  
Doxorubicin 20mg/m<sup>2</sup>, IV εβδομαδιαία.
4. Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO  
Κάθε 21 ημέρες
5. Vinorelbine 25-30 mg/m<sup>2</sup>, IV ή 60-80 mg/m<sup>2</sup>, PO, μέρες 1, 8  
Κάθε 21 ημέρες
6. Πεγκυλιωμένη λιποσωματική doxorubicin (Caelyx) 50 mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 28 ημέρες σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης ανθρακυκλινών
7. Λιποσωματική doxorubicin (Myocet) 60-75 mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 21 ημέρες σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης ανθρακυκλινών
8. Nanoparticle-bound paclitaxel (Abraxane) 260 mg/m<sup>2</sup>, IV σε έγχυση 30'  
Κάθε 21 ημέρες
9. Gemcitabine 800-1200mg/m<sup>2</sup>, IV D1, D8 κάθε 21 ημέρες

## **2. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:**

### ***Ασθενείς με HER2-θετική νόσο***

1. Trastuzumab 6 mg/kg, IV, κάθε 3 εβδομάδες ή 2 mg/kg εβδομαδιαίως  
(Μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg ή 4 mg/kg στο εβδομαδιαίο σχήμα) μαζί με χημειοθεραπεία (με οποιαδήποτε από τις μονοθεραπείες με ιδιαίτερη όμως προσοχή στα σχήματα με epirubicin ή doxorubicin λόγω καρδιοτοξικότητας)
2. Trastuzumab 6 mg/kg, IV, κάθε 3 εβδομάδες ή 2 mg/kg εβδομαδιαίως+anastrozole
3. Lapatinib 1,250 mg ημερησίως, PO + Capecitabine 1,000 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO
4. Lapatinib 1500 mg ημερησίως, PO + Αναστολέας Αρωματάσης (AI)

### **Ασθενείς με HER2-αρνητική νόσο**

1. Bevacizumab 10 mg/Kg κάθε 15 ημέρες, IV+ Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία, IV
2. Bevacizumab 15 mg/Kg κάθε 21 ημέρες, IV+ capecitabine 2gr/ m<sup>2</sup> /H, για 14 ημέρες

**Σημείωση 1:** Η θεραπεία με Trastuzumab μπορεί να συνδυαστεί με τις standard δόσεις ταξανών ή/ και πλατινούχων σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2. Το Trastuzumab συνεχίζεται και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας στην ίδια δόση μέχρι την υποτροπή.

**Σημείωση 2:** Το Trastuzumab δύναται να επαναχορηγηθεί στην υποτροπή με άλλο σχήμα χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας.

**Σημείωση 3:** Η θεραπεία με lapatinib και capecitabine έχει εγκριθεί ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε HER2-θετικές ασθενείς μετά τη χορήγηση Trastuzumab στην 1η γραμμή. Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για “lapatinib μετά την υποτροπή”.

**Σημείωση 4:** Η θεραπεία με Bevacizumab σε συνδυασμό με Paclitaxel έχει εγκριθεί από τον EMEA ως 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία στον μεταστατικό HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού, με βάση δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (E2100 και AVADO). Στο σχεδιασμό αυτών των μελετών χορηγούνται 6 κύκλοι bevacizumab με ταξάνη και στη συνέχεια συνεχίζεται η ανά 21 ημέρες χορήγηση του bevacizumab μέχρι την υποτροπή.

**Σημείωση 5:** Πρόσφατα ενεκρίθη από τον FDA η συγχορήγηση του νέου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του εξωκυτταρίου τμήματος του HER2 σε συνδυασμό με docetaxel και trastuzumab για μη προ-θεραπευμένες ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

### **3. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. Epirubicin 60-80 mg/m<sup>2</sup>, IV ή doxorubicin 50-60mg/m<sup>2</sup>, IV και Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV ή Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες

2. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV

Capecitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV

Gemcitabine 1000 -1200 mg/m<sup>2</sup> 1, 8 ημέρα, IV

Κάθε 21 ημέρες

4. Vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup>, 1η και 8η ημέρα  
Gemcitabine 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1<sup>η</sup> και 8<sup>η</sup> ημέρα  
Κάθε 21 ημέρες
5. Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> or epirubicin 75mg/m<sup>2</sup> και  
Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>, IV κάθε 21 ημέρες
6. **CAF/FAC/FEC** (όπως και στην επικουρική X/Θ)
7. **CMF** (όπως και στην επικουρική X/Θ)

**Σημείωση:** Σε ασθενείς που λαμβάνουν Trastuzumab + Ταξάνη είναι δυνατό να προστεθεί και Carboplatin (σχήμα TCH).

#### **4. ΜΕΤΡΟΝΟΜΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η μετρονομική χημειοθεραπεία είναι ένας νέος τρόπος τακτικής χορήγησης χαμηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών που στοχεύουν πρωτίστως την αγγείωση των όγκων. Η ένδειξη τους δεν διαφέρει από τις εγκεκριμένες ούτε σχεδόν η συνολική τους δόση, είναι όμως λιγότερο τοξικά. Αυτά κυρίως είναι τα:

1. Capecitabine 500 mg, τρεις φορές ημερησίως, PO
2. Cyclophosphamide 50 mg, ημερησίως, PO
3. Vinorelbine 30-50mg, ημέρα παρ'ημέρα (3 φορές/εβδομάδα) PO
4. Συνδυασμός των ανωτέρω

#### **Γ2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. Αναστολέας αρωματάσης (anastrozole, letrozole, exemestane)
2. Tamoxifen 20mg/d
3. Fulvestrant, 500mg IM κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης την ημέρα 15
4. Megestrol acetate

### **Γ3. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ**

1) Everolimus σε συνδυασμό με Exemestane (BOLERO-2, 73, 81, 82) σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού κατόπιν εξέλιξης νόσου υπό ή μετά από αναστολέα αρωματάσης.

Το Everolimus (Afinitor) έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με την εξεμεστάνη για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές HR+/ HER2-γυναίκες κατόπιν εξέλιξης νόσου σε μη στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης.

Το Everolimus δύναται να χορηγηθεί μετά από αποτυχία ενδοκρινικής επικουρικής θεραπείας ως 1η γραμμή θεραπείας (υποανάλυση της μελέτης BOLERO-2, SABCS 2012).

**Σημείωση 1:** Η ορμονοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και ως θεραπεία συντήρησης μετά την ύφεση.

**Σημείωση 2:** Δεν είναι δόκιμο να συγχωρηγείται ορμονοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

**Σημείωση 3:** Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πρέπει να είναι σε αγωγή με διφωσφονικά/ 3-4 εβδομάδες ή, denosumab/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.

### **ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

#### **ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: Ασθενείς με HER2-θετική νόσο**

Η θεραπεία με Trastuzumab μπορεί να συνδυαστεί με τις standard δόσεις capecitabine ή vinorelbine ή πλατινούχων σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2. Υπάρχουν επίσης δεδομένα για ασφάλεια στη συγχωρήγηση με Caelyx.

Ο συνδυασμός Trastuzumab με Lapatinib σε πρόσφατη ανακοίνωση στο Σαν Αντόνιο 2009/JCO 2010 έδειξε σημαντικό όφελος ακόμα και σε βαρεια προθεραπευμένες ασθενείς που υπερεκφράζουν το c-erb2 και είχαν πρόοδο νόσου στο trastuzumab. Υποστηρίζεται από μελέτη φάσης III (71).

#### **ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Συνδυασμοί με άλατα της πλατίνας δεν έχουν επίσημη ένδειξη (cisplatin/carboplatin). Ωστόσο η χρήση τους είτε σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού σε συνδυασμό με άλλη χημειοθεραπεία υποστηρίζεται από πολλές μελέτες (41,64,65,66,67,68,69). Επιπλέον το κόστος τους είναι χαμηλό.

## **ΑΛΛΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Ο συνδυασμός paclitaxel+lapatinib υποστηρίζεται από μελέτη φάσης III (70), για την cisplatin/carboplatin ισχύει ότι και σε προηγούμενη παραπομπή.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alba, E, Martin, M, Ramos, M, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing sequential versus concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:8a.
2. Albain, KS, Nag, S, Calderillio-Ruiz, G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: first report of overall survival (abstract). *Proc AM Soc Clin Oncol* 2004; 22:5a
3. Bast, RC, Jr, Ravdin, P, Hayes, DF, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1865.
4. Boccardo, F, Rubagotti, A, Puntoni, M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5138.
5. Buzdar, AU, Singletary, SE, Valero, V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073.
6. Citron, ML, Berry, DA, Cirrincione, C, et al. Randomized trial of dose-versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431.
7. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004; 101:704.
8. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer carcinoma : results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004; 101:704.
9. Coombes, RC, Bliss, JM, Wils, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer : results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin. Oncol* 1996; 13:35.
10. Coombes, RC, Hall, E, Gibson, LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081.
11. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2678.
12. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4899.
13. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5544.
14. Eifel, P, Axelson, JA, Costa, J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:979.
15. Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931.

16. Fisher, B, Brown, AM, Dimitrov, NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 *J Oncol* 1990; 8:1483.
17. Fumoleu, P, Largillier, R, Clippe, C, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine monotherapy in patients with anthracycline-and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 536.
18. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 679.
19. Goldhirsch, A, Glick, JH, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3817.
20. Golghirsch, A, Wood, WC, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357.
21. Goss, PE, Ingle, JN, Martino, S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1793.
22. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7794.
23. Gradishar, WJ, Meza, LA, Amin, B, et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2321.
24. Henderson, IC, Berry, DA, Demetri, GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J. Clin Oncol* 2003; 21:976
25. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60.
26. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF + tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history of follow-up study in low-risk node-negative patients: Update of tamoxifen results (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:25a.
27. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of Intergroup Trial INT 0102 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1a.
28. Jahanzeb, M, Mortimer, JE, Yunus, F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7:410.
29. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5542.
30. Levine, MN, Bramwell, VH, Pritchard, KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group. *J Oncol* 1998; 16: 2651.
31. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275.
32. Mamounas, EP, Bryant, J, Lembersky, BC, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:4a.



33. Martin, et al. Data presented at the 2003 meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. (abstract 180)
34. Miles D, von Minckwitz G, Seidman AD. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002; 7 Suppl 6: 13.
35. Montemurro, F, Choa, G, Faggiuolo, R, et al. Safety and activity of docetaxel and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer: a pilot phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26; 95
36. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000487.
37. Muridsen, HT, Andersen, J, Andersson, M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer: improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin (abstract). *Proc Am Soc Oncol* 1999; 18:68a.
38. Nabholz, JA, Mackey, JR, Smylie, M et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin. Oncol* 2001; 19:314.
39. Nabholz, JA, Paterson, A, Dirix, L, et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A), and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:22a.
40. Nabholz, JM, Pienkowski, T, Mackey, J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:36a.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)
42. O'Shaughnessy, J, Miles, D, Dukelja, S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812.
43. O'Shaughnessy, J, Nag, S, Carderillo-Ruiz, G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as first-line treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: interim results of a global phase III study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:7a.
44. Pegram, MD, Konecny, GE, O' Callaghan, C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:739.
45. Pegram, MD, Pienkowski, T, Nortfelt, DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:759.
46. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer*. 2005 Dec;6(5):425-32.
47. Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3103.
48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
49. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352:930.

50. Poole, CJ, Earl, HM, Dunn, JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Trials Breast Cancer Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapsed-free and overall survival advantage for sequent ECMF (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:4a.
51. Ravdin, P, Erban, J, Overmoyer, B, et al. Phase III comparison of docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer (abstract). Eur J Cancer 2003; 1 (suppl 5): S201.
52. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) - how to make a good drug better. Oncologist 2007; 12: 774.
53. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353:1673.
54. Seidman, AD, Berry, D, Cirrincione, C, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:6s.
55. Seidman, AD, Fornier, MN, Esteva, FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and geneamplification. J Clin Oncol 2001; 19:2587.
56. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM DECEMBER 8-11 2005
57. Sledge, GW, Neuberg, D, Bernardo, P, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21:588.
58. Tedesco, KL, Thor, AD, Johnson, DH, et al. Docetaxel Combined With Trastuzumab Is a Active Regimen in HER-2 3+ Overexpressing and Fluorescent In Situ Hybridization-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multi-Institutional Phase II Trial. J Clin Oncol 2004; 22:1071.
59. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353: 2747.
60. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999
61. KL Blackwell, HJ Burstein, GW Sledge, S Stein, C Ellis, M Casey, J Baselga, J, O'Shaughnessy. Updated survival analysis of a randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. Abstract 61 San Antonio Breast Cancer Conference 2009
62. Jonston S, Pippin J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009 Nov 20; 27 (33):5538-46
63. JO'Shaughnessy, A, Brufsky. RIBBON 1 and RIBBON2: Phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer Vol8, No4,370-3,2008
64. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Emergence of nonanthracycline regimens in the adjuvant treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):25-32.
65. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2006) BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and

- cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 52).
66. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2009) Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 62).
  67. Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO* Jan 20, 2010;375-379;
  68. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J*. 2010 Jan-Feb;16(1):53-61.
  69. Sirohi B, Arnedos M, Popat S, Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1847-52. Epub 2008 Jun 20
  70. Angelo Di Leo, Henry L. Gomez, Zeba Aziz. Phase III, Double-Blind, Randomized Study Comparing Lapatinib Plus Paclitaxel With Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 26:5544-5552,2008
  71. Kimberly L. Blackwell, Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:1124-1130,2010
  72. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37. Epub 2009 Sep 28
  73. Baselga J, Campone M, Piccart M., et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-529
  74. Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al Adjuvant treatment with Zoledronic Acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). *SABCS 2010* S4-5.
  75. Goss PE;Ingle JN;Ales Martinez] et al Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women NCIC CTG MAP:3 A randomised, placebo controlled clinical trial *JCO* 29:46s(suppl;abstr LBA504)
  76. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I et al NCIC CTG MA20. An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer *JCO* 29-90s, 2011(suppl;abstr LBA1003)
  77. Guarneri V; Frassoldati A, Bottini A et al Final results of a phase II randomised trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab or both in HER2 positive breast cancer *CHER-LOB trial* *JCO* 29:46s, 2011 (suppl;abstr 507)
  78. Gianni L, Im Y-H, Pienkowski et al Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab: Antitumor and safety analysis of a randomised phase II study (Neoshere) Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio TX, December 8-12 2010 (abstr S3-2).
  79. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 0223; 98 (8):1735-1744.

80. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12 (12):1101-1108.
81. Piccart M et al Final Progression Free Survival Analysis of BOLERO-2: A phase III trial of everolimus for post menopausal women with Advanced Breast Cancer, Dec 4-8, 2012. SABC.
82. NCCN Guidelines, v3, 2012.

## 2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα γυναικολογικό καρκίνο μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο. Είναι ο πέμπτος σε συχνότητα συμπαγής όγκος και η πέμπτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα στις γυναίκες. Κατά τη διάρκεια της ζωής τους, 1 στις 70 γυναίκες θα αναπτύξει καρκίνο ωοθηκών, ενώ οι 2 στις 3 ασθενείς θα καταλήξουν από τη νόσο.

Η 5ετής επιβίωση από 37% το 1970 βελτιώθηκε σε 44% το 2000, κυρίως λόγω της εξέλιξης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αλλά από τότε παραμένει άμετάβλητη. Είναι ένα νόσημα που συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, δεδομένου ότι μόνο το 25% διαγιγνώσκεται σε στάδια I και II. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη συμπτωμάτων από τη νόσο και στην έλλειψη κάποιας αξιόπιστης μεθόδου πρόληψης.

### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ιδιαίτερης σημασίας για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και θεραπεία της νόσου θεωρείται η χειρουργική παρέμβαση και μάλιστα από εξειδικευμένους Χειρουργούς-Ογκολόγους. Η επέμβαση πρέπει να είναι πλήρης και να περιλαμβάνει ερευνητική λαπαροτομία με μέση υπερ-υπομφάλιο τομή, ολική υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων, διερεύνηση όλης της κοιλίας, επιπλεκτομή και κυτταρολογική εξέταση ασκίτικού υγρού ή εκπλύματος και λεπτομερή αφαίρεση όλων των ορατών εμφυτεύσεων. Το μέγεθος της υπολειμματικής νόσου είναι αντιστρόφως ανάλογο της τελικής ολικής επιβίωσης.

**Ενδείξεις μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι οι ακόλουθες:**

- a) Στάδια IA και IB σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3)
- b) Στάδια IC-IV

**A. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ** (αμέσως μετά ή πριν την αρχική χειρουργική επέμβαση)

1. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV + Carboplatin AUC-5-7, IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
2. Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>, IV κάθε εβδομάδα + Carboplatin AUC 6 IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
3. Carboplatin AUC-5-6, IV

**Σημείωση 1:** Η μονοθεραπεία με Carboplatin ή Cisplatin αφορά σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία.

**Σημείωση 2:** Σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας το Paclitaxel πρέπει να αντικαθίσταται από Docetaxel (60-75mg/ m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες).

**Σημείωση 3:** Υπάρχουν σαφείς βιβλιογραφικές αναφορές για βελτίωση της επιβίωσης με συνδυασμούς ενδοπεριτοναϊκής και συστηματικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με εμφυτεύσεις <1 cm. Η μέθοδος της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι τοξική και πρέπει να γίνεται σε κέντρα με εμπειρία.

**Σημείωση 4:** Προσθήκη δοξορουμπικίνης ή επιρουμπικίνης στο συνδυασμό carboplatin ή cisplatin και paclitaxel μπορεί να δοθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις επειδή μελέτες έχουν δείξει μια τάση καλύτερων βραχυχρόνιων αποτελεσμάτων σε ασθενείς κακής πρόγνωσης.

**Σημείωση 5:** Τον Δεκέμβριο του 2011 ο EMA ενέκρινε τη χορήγηση bevacizumab σε συνδυασμό με paclitaxel και carboplatin για 6 κύκλους θεραπεία που ακολουθείται από μονοθεραπεία συντήρησης με bevacizumab, για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο (σταδίων IIIB, IIIC και IV κατά FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των σαλπίνγων ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου. Η συνιστώμενη δόση του Avastin είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα 15 μηνών ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο από τα δύο επέλθει νωρίτερα.

## **B. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ**

Η υποτροπή της νόσου μπορεί να είναι βιοχημική (μόνο αύξηση επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA-125) ή/και κλινική-απεικονιστική.

Βασικό μέλημα είναι ο χαρακτηρισμός της υποτροπής σε πλατινοάντοχη (platinum resistance: υποτροπή σε διάστημα <6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας) ή πλατινοευαίσθητη (platinum sensitive: υποτροπή σε διάστημα >6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας).

### **B1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ**

#### **Παρόμοια σχήματα με τα ανωτέρω (βλ: αρχική χημειοθεραπεία)**

Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (carboplatin ή cisplatin σε συνδυασμό ξανά με paclitaxel ή με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα):

- I. Πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουμπικίνη (pegylated liposomal doxorubicin).
- II. γεμισιταμπίνη (gemcitabine).
- III. τοποτεκάνη (topotecan).
- IV. trabectedin (Σε υποτροπή σε χρονικό διάστημα >6 μηνών συστήνεται επιπλέον χημειοθεραπεία με συνδυασμό λιποσωμιακής δοξορουμπικίνης (liposomal doxorubicin) και trabectedin).

**Σημείωση 1:** Πλατινούχοι συνδυασμοί χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων η υποτροπή έγινε σε διάστημα  $\geq 6$  μηνών από το πέρας της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Στη θεραπεία της υποτροπής, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση μονοθεραπείας με Carboplatin (ειδικά σε ασθενείς με παρουσία νευρίτιδας) είναι δόκιμη.

**Σημείωση 2:** Σε επιλεγμένους ασθενείς με μακρά περίοδο ( $>1$  έτος) χωρίς υποτροπή και εφ' όσον η νόσος φαίνεται να είναι περιορισμένη, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η χειρουργική αντιμετώπιση της υποτροπής. Η χημειοθεραπεία ακολουθεί την εγχείρηση.

**Σημείωση 3:** Πρόσφατη μελέτη φάσης III (OCEANS) έχει δείξει ότι η χορήγηση bevacizumab σε συνδυασμό με Carboplatin/Gemcitabine παρατείνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. (Υπό έγκριση στον EMA).

## **B2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ**

Συστήνεται χημειοθεραπεία με κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα εκτός του Cisplatin και Carboplatin. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί τοποτεκάνη (topotecan), πεγκυλιωμένη ή λιποσωματική δοξορουμπικίνη ή επιρουμπικίνη.

Τα φάρμακα δίνονται συνήθως ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό μεταξύ τους.

### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

A. Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. **Άλατα της Πλατίνας** (Cisplatin)
2. **Δοξορουμπικίνη** (Doxorubicin)
3. **Επιρουμπικίνη** (Epirubicin)
4. **Κυκλοφωσφαμίδη**(Cyclophosphamide)

B: Η **Δοσεταξέλη** (Docetaxel) πρέπει να αντικαθιστά την Πακλιταξέλη (Paclitaxel) σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας, πχ από Σακχαρώδη Διαβήτη (32).

Γ. Ενίοτε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών εμφανίζουν μακρά επιβίωση με καλή ποιότητα ζωής αν και παρουσιάζουν συχνές υποτροπές της νόσου τους, οι οποίες, όμως, ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε διαδοχικά σχήματα χημειοθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να χορηγούνται α) **Ιρινοτεκάνη** (Irinotecan) β) **Οξαλιπλατίνα** (Oxaliplatin) γ) **Βινορελμπίνη**

(Vinorelbine) μετά από αναλυτική αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό δ) **Ετοποσίδη** (Etoposide) και ε) **Ταμοξιφαίνη** (Tamoxifen) κυρίως σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία).



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354: 343.
2. Bolis, G, Scarfone, G, Polverino, G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 686
3. Bookman MA, et al. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin © vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18S): 5002
4. Bookman, MA, Malmstrom, H, Bolis, G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345.
5. Covens, A, Carey, M, Bryson, P, et al. Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or iv Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 71.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
7. Du Bois, A, Luck, HJ, Meier, W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320
8. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(3):172-80.
9. Fanning, J, Bennett, TZ, Hilgers, RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 954.
10. Gonzalez-Martin, AA, Calvo, E, Bover, I, et al. Randomised phase II study of carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma with assessment of quality of life: a GEICO study (Spanish Group for Investigation on Ovarian Carcinoma) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:451a.
11. Gordon, AN, Fleagle, JT, Guthrie, D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312.
12. Gordon, AN, Granai, CO, Rose, PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3093.
13. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 :8
14. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009 May 15. [Epub ahead of print]
15. Markman, M, Liu, PY, Wilczynski, S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:2460

16. Markman, M, Rothman, R, Hakes, T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389.
17. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer*. 2007;109(4):645-9.
18. McGuire, WP, Blessing, JA, Bookman, MA, et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1062.
19. McGuire, WP, Hoskins, WJ, Brady, MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf)
21. Omura, GA, Brady, MF, Look, KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an Intergroup study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2843.
22. Ozols, RF, Bundy, BN, Greer, BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194.
23. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099
24. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
25. Piccart, MJ, Bertelsen, K, James, K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:699.
26. Rodriguez, M, Rose, PG. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83:257.
27. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351(24):2489-97.
28. Rose PG; Blessing JA; Mayer AR; Homesley HD Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405.
29. Rose, PG, Mossbrugger, K, Fusco, N, et al. Gemcitabine reverses Cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:17
30. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)
31. UpToDate edition 17.1 (Iax 2009)
32. Vasey, PA, et al, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Nov 17;96(22):1682-91.

33. Vergote I, Trope CG, Amant GB, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIC-iv ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Plenary presentation at the 12<sup>th</sup> Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abs.).
34. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:CD001034.
35. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1331-8.
36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of **bevacizumab** in the primary treatment of **ovarian cancer**. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-83.
37. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484-9

### 3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τη συχνότερη γυναικολογική νεοπλασία με επίπτωση 30-35 ασθενείς ανά 100.000 γυναίκες ετησίως. Αποτελεί την 6<sup>η</sup> συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες, αλλά με μικρή σχετικά θνητότητα. Η 5ετής επιβίωση φτάνει το 90% για ασθενείς με νόσο αρχικού σταδίου και το 25-30% για ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου. Αυτό οφείλεται στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, αφού η μητρορραγία αποτελεί ανησυχητικό σύμπτωμα που οδηγεί τις γυναίκες στο γιατρό τους, καθώς και στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων αντιμετώπισης, που υπάρχουν στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα της ιατρικής επιστήμης.

#### A. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

##### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

*Πρέπει να ισχύουν και τα δύο:*

- i. Grade I-II και στάδιο IA και IB (διήθηση μέχρι το 50% του μυομητρίου)
- ii. Απουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων και ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος

**Σημείωση 1:** Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται μόνο χειρουργικά. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η πλήρης χειρουργική σταδιοποίηση, με έλεγχο των πυελικών και παρα-αορτικών λεμφαδένων, είναι απαραίτητη για να κατηγοριοποιηθεί μια ασθενής στην ομάδα χαμηλού κινδύνου.

**Σημείωση 2:** Ασθενείς με στάδιο IA και grade I ή II μπορούν να αντιμετωπισθούν μόνο χειρουργικά και χωρίς χειρουργική διερεύνηση των πυελικών / παρα-αορτικών λεμφαδένων.

##### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- i. Grade I-II σταδίου IC,
- ii. Grade III και στάδιο IA ή IB και
- iii. Απουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων και ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος

**Σημείωση 1:** Οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου αντιμετωπίζονται με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, οι ασθενείς με στάδιο IA και grade III, όπως και επιλεγμένες ασθενείς με στάδιο IB και grade III που έχουν πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με ενδοκολπική βραχυθεραπεία.

**Σημείωση 2:** Οι ασθενείς με νόσο που περιορίζεται μόνο στη μήτρα και με ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο σε πολλά κέντρα αντιμετωπίζονται μόνο με ακτινοθεραπεία (εφόσον βεβαίως έχει γίνει επαρκής χειρουργική σταδιοποίηση).

## **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Όταν ισχύει έστω και ένα από τα παρακάτω:

- i. Grade III, ασθενείς σταδίου μεγαλύτερου του IB
- ii. Ασθενείς σταδίου IIA ή μεγαλύτερο, ανεξαρτήτως grade
- iii. Οποιοσδήποτε ιστολογικός τύπος εκτός του ενδομητριοειδούς
- iv. Παρουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων

**Σημείωση 1:** Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνεται είτε στο τέλος, είτε ενδιάμεσα των χημειοθεραπειών.

## **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ, ΟΡΩΔΕΣ-ΘΗΛΩΔΕΣ, ΚΑΡΚΙΝΟΣΑΡΚΩΜΑ**

Οι ασθενείς με τους ανωτέρω τύπους έχουν ιδιαίτερη αντιμετώπιση, λόγω της επιθετικότητας της νόσου. Χρειάζεται ολική υστερεκτομή με εξαρτηματεκτομή, λεμφαδενεκτομή πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων, περιτοναϊκή έκπλυση και κυτταρολογική εκπλύματος, καθώς και αφαίρεση (debulking) όλων των ορατών νεοπλασματικών όγκων.

### **Μετεγχειρητική θεραπεία:**

- i. Στάδιο IA: παρακολούθηση ή χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία
- ii. Στάδια IB-II: χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία
- iii. Στάδια III, IV: χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία

## **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**Δεν υπάρχουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα με έγκριση για τον καρκίνο του ενδομητρίου.** Γενικά, χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν δραστηριότητα και έγκριση στον καρκίνο των ωοθηκών:

1. Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, IV + Carboplatin AUC-5-6, IV  
Κάθε 21 μέρες, 4-6 κύκλοι
2. Paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 2, IV + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + Epirubicin 70 mg/m<sup>2</sup>  
Ή  
Doxorubicin 45 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV, κ  
Κάθε 21 μέρες, 4-6 κύκλοι

3. Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, IV + Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup>  
Ή  
Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, IV,  
Κάθε 21 μέρες, 4-6 κύκλοι
4. Ifosfamide 1.6 g/m<sup>2</sup>, μέρες 1-3 (μαζί με mesna), IV + Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, IV,  
Κάθε 21 μέρες
5. Ifosfamide 1.5 g/m<sup>2</sup>, μέρες 1-4, IV (μαζί με mesna) + Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1-4, IV,  
Κάθε 21 μέρες, 3 κύκλοι

**Σημείωση 1:** Σχήματα χωρίς paclitaxel είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις με ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο.

**Σημείωση 2:** Οι συνδυασμοί της Ifosfamide χορηγούνται σε περιπτώσεις καρκινοσαρκώματος. Ο συνδυασμός Ifosfamide/Paclitaxel φαίνεται να είναι πλέον δραστικός και προτιμάται του συνδυασμού Ifosfamide/Cisplatin.

## **B. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Σε ασθενείς με καλό performance status (0-1) τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα ίδια με τα σχήματα της προφυλακτικής χημειοθεραπείας (βλέπε παραπάνω).

Σε ασθενείς με performance status 2 ή μετά την 1<sup>η</sup> γραμμή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μονοθεραπεία με ένα από τα παρακάτω:

1. Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, iv
2. Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> ή Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, iv
3. Topotecan 0.75 mg/m<sup>2</sup> μέρες 1-3, iv
4. Carboplatin AUC-5-6, iv
5. Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, iv

## 2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ασθενείς με μεταστατική νόσο και grade I-II ενδομητρωειδούς τύπου νεόπλασμα ή όγκο με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς μπορεί να αντιμετωπισθούν με ορμονοθεραπεία.

**Megestrol acetate** (Megace®, 160 – 320 mg ημερησίως)

**Σημείωση:** Η *tamoxifen* δεν έχει αποδείξει ότι είναι τόσο αποτελεσματική όσο η *megestrol acetate*, θα μπορούσε όμως να χρησιμοποιηθεί σε νόσο ανθεκτική στο *Megace*.

### ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. **Άλατα της Πλατίνας** (Cisplatin, Carboplatin)
2. **Δοξορουμπικίνη** (Doxorubicin)
3. **Επιρουμπικίνη** (Epirubicin)
4. **Ιφωσφαμίδη** (Ifosfamide) μαζί με το Mesna.
5. **Κυκλοφωσφαμίδη** (Cyclophosphamide)
6. **Βινορελμπίνη** (Vinorelbine) μετά από αιτιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. ACOG technical bulletin 247. ACOG Committee Opinion #235; Washington, DC, 2000.
3. Aoki Y, Kase H, Watanabe M, et al. Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 1.
4. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, et al. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87: 243.
5. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 52.
6. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159.
7. Gadducci A, Romanini A, Cosio S, et al. Combination of cisplatin, epirubicin, and cyclophosphamide (PEC regimen) in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective clinical study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2253.
8. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 168.
9. Herzog TJ. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2004; 92: 1.
10. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):543-52.
11. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526-31.
12. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4048
13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8.
14. Low JS, Wong EH, Tan HS, et al. Adjuvant sequential chemotherapy and radiotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 171.
15. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 673.
16. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, et al. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-iv endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1145
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf)
18. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):630-4.



19. UpToDate edition 17.1 (Iαv 2009)
20. Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan Is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2110.
21. Weber B, Mayer F, Bournoux P, et al. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 453.
22. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW, et al. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 272

## 4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σπάνιο νόσημα στον αναπτυγμένο κόσμο, με ετήσια επίπτωση 10/100.000 γυναίκες. Αυτό οφείλεται στο συστηματικό προληπτικό έλεγχο που γίνεται με το τεστ Παπανικολάου, εξαιτίας του οποίου έχει ελαττωθεί κατά 80% η επίπτωση της διηθητικής μορφής της νόσου. Στις αναπτυσσόμενες όμως χώρες αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασίες στις γυναίκες, αφού κάθε χρόνο 370.000 γυναίκες θα αναπτύξουν τη νόσο και το 50% θα αποβιώσει από αυτή, αποδεικνύοντας τη μεγάλη σημασία του συστηματικού προληπτικού ελέγχου. Στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σημαντικότατο ρόλο παίζει η λοίμωξη με τον ιό HPV, ενώ ήδη κυκλοφορεί εμβόλιο κατά των ογκογόνων στελεχών του ιού που στοχεύει να ελαττώσει (και ει δυνατόν να εξαλείψει) την επίπτωση αυτής της νεοπλασίας.

### A. ΣΤΑΔΙΑ I-IIA

Σε ασθενείς πρώιμου σταδίου κατά FIGO (IA, IB1 και IIA  $\leq 4$  cm) ακολουθείται

- i. είτε ριζική υστερεκτομή (με ή χωρίς adjuvant ακτινοθεραπεία)
- ii. είτε ριζική χημειοακτινοθεραπεία με Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία

Συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς μετά από υστερεκτομή αν υπάρχουν:

- a. Θετικοί λεμφαδένες
- b. Μικροσκοπική διήθηση παραμητρίων
- c. Θετικά (ή πολύ κοντινά) χειρουργικά χείλη εκτομής

όπως και αν υπάρχουν 2 από τα 3:

- i. Λεμφαγγειακή διήθηση
- ii. Μεγάλος όγκος
- iii. Εν τω βάθει στρωματική διήθηση

Ασθενείς σταδίου κατά FIGO IB2 και IIA >4 cm (bulky IIA) μπορεί να αντιμετωπιστούν είτε με ριζική χημειοακτινοθεραπεία (χωρίς επέμβαση) είτε με ριζική υστερεκτομή και adjuvant χημειοακτινοθεραπεία.

## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

*Δεν υπάρχουν φάρμακα με ειδική ένδειξη το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εκτός από τη τοποτεκάνη.* Γενικά χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν δραστικότητα και έγκριση στον καρκίνο των ωοθηκών:

1. Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, IV, μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία
2. Cisplatin 50-75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV  
5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1-4 σε 24ωρη IV έγχυση  
Κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία.

## Β. ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΒ-ΙVΑ

Στα πιο προχωρημένα στάδια η θεραπεία επιλογής είναι ριζική χημειοακτινοθεραπεία με τα ίδια σχήματα όπως και παραπάνω. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα συνδυασμένα σχήματα με cisplatin και 5-FU και στη συμπληρωματική και στη ριζική χημειοακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένα περιστατικά με άριστο performance status.

## Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1-3, IV  
Κάθε 21 ημέρες

**Σημείωση:** Το παραπάνω σχήμα είναι το μόνο που έχει δείξει όφελος στην επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με cisplatin. Αν και το σχήμα είναι ιδιαίτερα μυελοτοξικό, με κατάλληλη υποστήριξη δεν επιβαρύνει περισσότερο την ποιότητα ζωής της ασθενούς. Εναλλακτικά σχήματα που μπορούν να χορηγηθούν:

2. Ifosfamide 5 g/m<sup>2</sup> σε 24ωρη έγχυση ημέρα 1, IV + Mesna 6 g/m<sup>2</sup> μέσα σε 36 ώρες στις ημέρες 1 και 2, IV + Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> ημέρα 1, IV  
Κάθε 21 ημέρες
3. Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, IV + Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> ή Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 21 ημέρες
4. Carboplatin AUC-5-6, IV + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 28 ημέρες

5. Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, IV + Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 8, IV  
Κάθε 21 ημέρες
6. Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>, IV + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV + Ifosfamide 2.25 g/m<sup>2</sup> σε 24ωρη έγχυση μέρα 1 και 2, IV + Mesna 4.5 g/m<sup>2</sup> μέσα σε 48 ώρες στις μέρες 1 και 2, IV  
Κάθε 21 ημέρες
7. Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, IV + vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> D1,8 , i.v. Κάθε 21 ημέρες

**Σημείωση 1:** Στα αδenoκαρκινώματα προτιμώνται σχήματα με ταξάνη, ενώ στα μικροκυτταρικά τα σχήματα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

**Σημείωση 2:** Τα σχήματα με ταξάνες δεν έχουν επίσημη ένδειξη αλλά παγκόσμια χρησιμοποιούνται ως 1<sup>η</sup>s γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο.

**Σημείωση 3:** Στο σχήμα με carboplatin-paclitaxel, η δόση της ταξάνης είναι 155 mg/m<sup>2</sup> αν έχει προηγηθεί ακτινοβολία της λεκάνης ενώ για την καρβοπλατίνα το AUC 5 ή 6 είναι κατ' επιλογή του θεράποντα ιατρού.

#### ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα δεν έχουν πάρει επίσημη ένδειξη για τη νόσο λόγω έλλειψης ενδιαφέροντος από τη Φαρμακοβιομηχανία.

- Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. **Άλατα της Πλατίνας** (Cisplatin, Carboplatin)
2. **Δοξορουμπικίνη** (Doxorubicin)
3. **Επιρουμπικίνη** (Epirubicin)
4. **Κυκλοφωσφαμίδη** (Cyclophosphamide)
5. **Ιφωσφαμίδη** (Ifosfamide)
6. **5-φθοριοουρακίλη** (5-Fluorouracil)

- Η **Πακλιταξέλη** (Paclitaxel) δεν έχει επίσημη ένδειξη για τη νόσο, αλλά παγκόσμια χρησιμοποιείται ως 1<sup>η</sup>s γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο (5,30). Για το λόγο αυτό **πρέπει να εγκρίνεται η χορήγησή της χωρίς ειδική αιτιολόγηση** (23, 28).

Σε ειδικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό μπορούν να χορηγηθούν και άλλα φάρμακα, (π.χ **Gemcitabine, Vinorelbine**).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
2. Brader, KR, Morris, M, Levenback, C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 1998; 16:1879.
3. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):63-6.
4. Classe, JM, Rauch, P, Rodier, JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006; 102:523.
5. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K et al. Combination of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2002; 85: 476.
6. Dueñas-González A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA5507)
7. Eifel, PJ, Winter, K, Morris, M, et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872.
8. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
9. Gebbia V, Caruso M, Testa A, et al. Vinorelbine and cisplatin for the treatment of recurrent and/or metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2002;63(1):31-7.
10. Green, J, Kirwan, J, Tierney, J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD002225.
11. Green, JA, Kirwan, JM, Tierney, JF, Symonds, P. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:781.
12. Hoskins, PJ, Swenerton, KD, Pike, JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:3495.
13. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
14. Kastritis, E, Bamias, A, Efstathiou, E, et al. The outcome of advanced or recurrent non-squamous carcinoma of the uterine cervix after platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005; 99:376
15. Katsumata, N, Yoshikawa, H, Hirakawa, T, et al. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:259s.
16. Long HJ, 3rd, Bundy, BN, Grendys, EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626.

17. Moore, DH, Blessing, JA, McQuellon, RP, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3113.
18. Nag, S, Chao, C, Erickson, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:33
19. Nagao, S, Fujiwara, K, Oda, T, et al. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96:805.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cervical.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf)
21. Omura, GA, Blessing, JA, Vaccarello, L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15:165.
22. Papanicolaou, GN, Traut, HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193.
23. Park, DC, Kim, JH, Lew, YO, et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92:59.
24. Peters, WA III, Liu, PY, Barrett, RJ II, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606.
25. Rao GG, Rogers P, Drake RD et al. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96: 168.
26. Rose, PG, Bundy, BN, Watkins, EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144
27. Rotman, M, Sedlis, A, Piedmonte, MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169.
28. Sit, AS, Kelley, JL, Gallion, HH, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest* 2004; 22: 368
29. UpToDate edition 17.1 (1<sup>st</sup> ed 2009)
30. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. *Semin Oncol.* 2000; 27 (suppl 1): 23

## 5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο συχνότερος καρκίνος και η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Παγκοσμίως ευθύνεται για το θάνατο 600-700.000 ατόμων ετησίως, αριθμό μεγαλύτερο από τους θανάτους των καρκίνων μαστού, προστάτη και εντέρου αθροιστικά. Η πρόληψη είναι πολύ σημαντική: η διακοπή και μόνο του καπνίσματος θα ελάττωνε μακροπρόθεσμα την επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα κατά 90%. Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο (μικροκυτταρικός που παρατηρείται σε 20% των ασθενών και μη-μικροκυτταρικός). Ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) είναι επίσης ετερογενής ομάδα από νεοπλάσματα διαφορετικής ιστολογίας. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο ιστολογικός υπότυπος (π.χ. αδenoκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα) πρέπει να επηρεάζει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επίσης, οι εξελίξεις στην κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη νεοπλασία και η ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν αυτούς τους μηχανισμούς καθιστά επιβεβλημένη τη μοριακή ανάλυση του όγκου (π.χ. μεταλλάξεις EGFR, αντιμετάθεση ALK) σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών πριν από τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η πρόγνωση καθορίζεται κατά βάση με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση νόσου.

### A. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

#### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

##### 1. EP/PE

Cisplatin 60-80 mg/m<sup>2</sup> + Etoposide 100-120mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1-3, IV

Κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους

##### 2. EC/CE

a) Carboplatin AUC 5-6 ημέρα 1 + Etoposide 100-120mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1-3, IV

Κύκλοι 21 ημερών, για 4-6 κύκλους

b) Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + Irinotecan\* 60 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 8, 14, IV

Κύκλοι των 28 ημερών για 4-6 κύκλους

##### 3. CAV

Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>, IV + Adriamycin 45 mg/m<sup>2</sup>, IV + Vincristin 1.4 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κύκλοι 21 ημερών

**Σημείωση 1:** Στο περιορισμένο στάδιο (νόσος στο ένα ημιθωράκιο) θεραπεία εκλογής είναι η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία και προτιμάται το σχήμα cisplatin/etoposide. Η Α/Θ ξεκινάει συγχρόνως με τον 1<sup>ο</sup> ή το 2<sup>ο</sup> κύκλο Χ/Θ.

**Σημείωση 2:** Στους ασθενείς με πλήρη ή μερική ύφεση μετά το πέρας της χημειοθεραπείας χορηγείται προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου.

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ**

1. Topotecan IV 1,5-2.3 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV  
ή Topotecan 2.3 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, P.O.  
Κάθε 21 ημέρες
2. CAV: Cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>, IV + Adriamycin 45 mg/m<sup>2</sup>, IV + Vincristin 1.4 mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κύκλοι 21 ημερών

**Σημείωση 1:** Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα <2-3 μηνών και σε PS: ≤2, χορηγείται μονοθεραπεία με Ifosfamide ή Paclitaxel ή Docetaxel ή Irinotecan ή Topotecan ή Gemcitabin.

**Σημείωση 2:** Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα > 6 μηνών μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σχήμα ίδιο με αυτό της 1<sup>ης</sup> γραμμής.

**Σημείωση 3:** Είναι πολύ σημαντική η ενθάρρυνση αυτών των ασθενών για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Η Ιρινοτεκάνη δεν έχει έγκριση για χρήση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ωστόσο, τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός ιρινοτεκάνης/πλατίνας δίνει ισοδύναμα αποτελέσματα με τον συνδυασμό EP/EC και προτείνεται από καθιερωμένες βάσεις κατευθυντηρίων οδηγιών ως αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία (11,18) και, ως εκ τούτου, μπορεί να χορηγείται χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερη έγκριση.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2090.
2. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183.
3. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T. Initial chemotherapeutic doses and long-term survival in limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1281.
4. Artel-Cortes A, Gomez-Codina J, Gonzalez-Larriba JL, et al. Prospective randomized phase III trial of etoposide/cisplatin versus high-dose epirubicin/cisplatin in small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 6: 175.
5. Fried DB, Morris DE, Hensing TA, et al. A meta-analysis evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small cell lung cancer (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: S139.
6. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4785.
7. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 622s.
8. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95: 1528.
9. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106: 32.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/scl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/scl.pdf)
11. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85.
12. Schiller JH, Adak S, Cella D, et al. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2114.
13. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994; 5: 601.
14. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and Etoposide Regimen Is Superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine Regimen in Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized Phase III Trial With 5 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665.
15. Tai TH, Yu E, Dickof P, et al. Prophylactic cranial irradiation revisited: cost-effectiveness and quality of life in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 68.
16. UpToDate edition 16.3 (September 2008)
17. von Pawel J, Schiller JH, Sheperd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658.

18. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, et al A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol.* 2010 Sep;21(9):1810-6

## **B. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

- Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ σταδίου IB-IIIΑ προσφέρει σημαντικό όφελος στο ελεύθερο νόσου διάστημα και την συνολική επιβίωση σε σχέση με την παρακολούθηση.
- Οι πλατινούχοι συνδυασμοί προσφέρουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος στις περιπτώσεις που τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση ERCC1 σε σύγκριση με τους όγκους που έχουν αυξημένη έκφραση ERCC1.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Vinorelbine 25-30mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1,8,15,22, IV  
Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι
2. Cisplatin 75-80 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Vinorelbine 25-30mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,8, IV  
Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι
3. Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ή Carboplatin AUC-6, ημέρα 1, IV + Gemcitabine 1000-1200 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8, IV  
Κάθε 21 ημέρες, 4-6 κύκλοι
4. Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ή Carboplatin AUC 6, IV + Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> ή Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, IV  
Κάθε 21 ημέρες, 4-6 κύκλοι

**Σημείωση 1:** Τα σχήματα 1 και 2 είναι το καλύτερα μελετημένο σχήμα και αυτό που χρησιμοποιείται εκτός κλινικών δοκιμών.

**Σημείωση 2:** Αποδεδειγμένο όφελος υπάρχει μόνο για τους ασθενείς σταδίου II και III.

**Σημείωση 3:** Στο στάδιο IB το όφελος στη συνολική επιβίωση δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ (stage IV)**

#### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ**

Στους ασθενείς με ΜΜΚΠ θα πρέπει πριν από την έναρξη οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας να ελέγχεται η παρουσία μεταλλάξεων του γονιδίου EGFR προκειμένου να αποφασισθεί η χορήγηση εξατομικευμένης θεραπείας με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR (gefitinib, erlotinib).

- Η χημειοθεραπεία προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με καλό PS (WHO 0-1) (1)
- Σε ασθενείς με WHO PS 0-1 η θεραπεία επιλογής είναι συνδυασμός δύο κυτταροστατικών, ενώ η προσθήκη τρίτου κυτταροστατικού δεν προσφέρει όφελος στην επιβίωση (2, 3)
- Κυτταροστατικά που έχουν δραστηριότητα και ένδειξη στον MMKP είναι: cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed.
- Οι συνδυασμοί με βάση πλατινούχα είναι προτιμότεροι έναντι συνδυασμών χωρίς πλατινούχα, δεδομένου ότι σχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης και οριακά καλύτερη επιβίωση (4, 5).
- Συνδυασμοί που δεν περιέχουν πλατινούχο είναι μια αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς που έχουν αντένδειξη να λάβουν πλατινούχο.(6)
- Η cisplatin είναι προτιμότερη της carboplatin γιατί παρουσιάζει μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης και οριακά μεγαλύτερη επιβίωση (6). Ωστόσο η carboplatin είναι αποδεκτή σε ασθενείς με αντένδειξη στην cisplatin. Χορήγηση της cisplatin σε δόσεις μεγαλύτερες των 75-80mg/m<sup>2</sup> δεν συνοδεύεται από βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος (7, 8)
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό δύο φαρμάκων η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση προόδου νόσου, ή μετά την ολοκλήρωση 4 κύκλων σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση (5). Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται η θεραπεία πρέπει να χορηγείται το μέγιστο για 6 κύκλους (9).
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί ότι κάποιος συνδυασμός υπερτερεί ξεκάθαρα έναντι των άλλων (10).
- Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>;d1)/pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>;d1) πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>;d1)/gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>;d1, 8) σε ασθενείς με μη-πλακώδες καρκίνωμα. Αντίθετα ο συνδυασμός cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>;d1)/gemcitabine (1250 mg/m<sup>2</sup>;d1, 8) πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>;d1)/pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>;d1) σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία (11).
- Η ένδειξη του pemetrexed έχει τροποποιηθεί μόνο για ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογία.
- Οι ανεγχείρητοι ασθενείς σταδίου IIIA και IIIB (χωρίς πλευριτική συλλογή) πρέπει να λαμβάνουν σύγχρονη Ακτινοθεραπεία και Χημειοθεραπεία με Cisplatin/Etoposide ή Paclitaxel/Carboplatin (εβδομαδιαία χορήγηση 45-50mg/m<sup>2</sup> και AUC 2 αντίστοιχα) (ή στους όγκους Pancoast χειρουργική αφαίρεση ακολουθούμενη από συμπληρωματική χημειοθεραπεία).
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥70 ετών) σε άριστη γενική κατάσταση ο συνδυασμός carboplatin (AUC6 Ανά 28d) και paclitaxel (90mg/m<sup>2</sup>, d1, 8, 15 ανά q28d) αποτελεί την θεραπεία επιλογής (11). Σε ασθενείς σε λιγότερο καλή γενική κατάσταση

θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μονοθεραπεία με κάποιο παράγοντα τρίτης γενιάς (gemcitabine 1150-1200 mg/m<sup>2</sup>, d1, 8, ανά 21d; vinorelbine 25-30 mg/m<sup>2</sup>, d1, 8, ανά 21d; docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>, d1, ανά 21d) (12, 13)

Για ασθενείς με PS 2 η καταλληλότερη επιλογή είναι η μονοθεραπεία με παράγοντα τρίτης γενιάς (5). Μία πρόσφατη μελέτη που παρουσιάστηκε στο ASCO 2012, υποστήριξε ότι ο συνδυασμός carboplatin/remetrexed προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας με remetrexed ως 1ης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με performance status 2 (Lilenbaum et al, J Clin Oncol 30, 2012; abstr 7506).

#### ΔΟΣΟΛΟΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Vinorelbine/Cisplatin (14)</b> Vinorelbine Cisplatin	25mg/ m <sup>2</sup> 80 mg/ m <sup>2</sup>	D1, 8 q21d D1, q21d
<b>Gemcitabine/Cisplatin (15)</b> Gemcitabine Cisplatin	1250 mg/ m <sup>2</sup> 75/mg/ m <sup>2</sup>	D1, 8q21d D1, q21d
<b>Docetaxel/Cisplatin (16)</b> Docetaxel Cisplatin	75 mg/ m <sup>2</sup> 75 mg/ m <sup>2</sup>	D1, q21d D1, q21d
<b>Pemetrexed/Cisplatin (15)</b> Pemetrexed Cisplatin	500 mg/ m <sup>2</sup> 75 mg/ m <sup>2</sup>	D1, q21d D1, q21d
<b>Docetaxel/Carbopaltin (16)</b> Docetaxel Carbopatin	75 mg/ m <sup>2</sup> AUC 6	D1, q21d D1, q21d
<b>Paclitaxel/Carboplatin (17)</b> Paclitaxel Carboplatin	200mg/m <sup>2</sup> AUC 6	D1, q21d D1, q21d

Υπάρχουν και άλλα παρόμοια θεραπευτικά σχήματα χορηγούμενα σε διαφορετικές δόσεις και διαφορετικό τρόπο.

**Σημείωση 1:** Σε ασθενείς οστικές μεταστάσεις, συστήνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος (4mg/3-4 εβδομάδες).

#### ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

##### BEVACIZUMAB

- Δύο μελέτες φάσης III έχουν αξιολογήσει τον συνδυασμό του bevacizumab με χημειοθεραπεία. Η μελέτη ECOG 4599 έχει δείξει όφελος επιβίωσης στο σκέλος του

bevacizumab, ενώ η μελέτη AVAiL όχι. Να σημειωθεί ότι η μελέτη AVAiL είχε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (Progression Free Survival) και όχι την συνολική επιβίωση.

- Και στις δύο μελέτες το bevacizumab συνεχίστηκε μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ, ως θεραπεία συντήρησης (maintenance).
- Το bevacizumab είναι εγκεκριμένο από τον EMA για την θεραπεία 1ης γραμμής του ΜΜΚΠ σταδίου IV σε συνδυασμό με ΧΜΘ που περιέχει «πλατινούχο» (19).
- Το bevacizumab ΔΕΝ πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με **πλακώδες νεόπλασμα** το οποίο διηθεί μεγάλους αγγειακούς κλάδους, σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμόπτυση, έχουν παρουσιάσει πρόσφατο θρομβο-εμβολικό επεισόδιο, πάσχουν από προβλήματα πήξεως ή βρίσκονται υπό αντιπηκτική αγωγή.

## ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

<b>ECOG 4599 (17)</b>		
Paclitaxel	200mg/m <sup>2</sup>	Day 1;q21d
Carboplatin	AUC 6	Day 1;q21d
Bevacizumab	15mg/kg	Day 1;q21d
<b>AVAiL (18)</b>		
Cisplatin	80mg/m <sup>2</sup>	Day 1;q21d
Gemcitabine	1250 mg/m <sup>2</sup>	D1, 8;q21d
Bevacizumab (high dose)	15mg/kg	Day 1;q21d
Bevacizumab (low dose)	7.5mg/kg	Day 1;q21d

## CETUXIMAB

- Μία μελέτη φάσης III σε ασθενείς με έκφραση του EGFR (IHC) έδειξε ότι η χορήγηση Cetuximab (400mg/m<sup>2</sup> δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 250mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία) σε συνδυασμό με cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, d1q21d) vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>, d1, 8q21d) προσφέρει όφελος επιβίωσης σε σχέση με την χημειοθεραπεία μόνο (14).
- Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το όφελος είναι σημαντικότερο σε ασθενείς με ισχυρή έκφραση του EGFR (IHC score ≥200) (20).
- Το cetuximab ΔΕΝ είναι εγκεκριμένο από τον EMA για την θεραπεία του ΜΜΚΠ.

## CRIZOTINIB

- Σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι διαθέτουν το χιμαιρικό γονίδιο EML4/ALK το crizotinib συνδέεται με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και ελέγχου της νόσου (disease control) (21).
- Για την ένδειξη αυτή έχει λάβει έγκριση από το FDA και ήδη κυκλοφορεί στις Η.Π.Α και Ελβετία, ενώ αναμένεται σύντομα η έγκριση για την Ευρώπη από την EMA.

## ΜΜΚΠ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ EGFR

- Ο έλεγχος των ασθενών για την ύπαρξη μεταλλάξεων του EGFR συστήνεται ισχυρά. Πρέπει να ελέγχονται όλοι οι ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογία (ασχέτως του ιστορικού καπνίσματος) και όλοι οι μη-καπνιστές ασθενείς (ασχέτως ιστολογίας)(22). Μολονότι η πιθανότητα ύπαρξης μεταλλάξεων είναι μικρή σε καπνιστές με πλακώδη-ιστολογία, ο έλεγχος θα μπορούσε να αποτελέσει μια επιλογή κατόπιν συζήτησης με τον ασθενή.
- Πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως III έχουν δείξει ότι οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης του EGFR (erlotinib, gefitinib) πλεονεκτούν έναντι της ΧΜΘ (σε ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου) σε ασθενείς με μεταλλάξεις του EGFR (DEL19, L858R) και αποτελούν την θεραπεία επιλογής σε αυτούς τους ασθενείς (23-27).
- Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ΔΕΝ πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με wild-type EGFR καθώς και σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε έλεγχο για την ύπαρξη μεταλλάξεων του EGFR..
- Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με ΧΜΘ.

Erlotinib	150mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι πρόοδο νόσου ή μη-αποδεκτή τοξικότητα
Gefitinib	250mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι πρόοδο νόσου ή μη-αποδεκτή τοξικότητα

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (Maintenance)

Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III έχουν δείξει ότι η χορήγηση του pemetrexed και του erlotinib ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς που ΔΕΝ έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από τη χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε προχωρημένο ΜΜΚΠ προσφέρει όφελος επιβίωσης και, ως εκ τούτου, έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο αυτό από τον FDA και τον EMA.

- Το pemetrexed πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογία.
- Το erlotinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με οποιαδήποτε ιστολογία.
- Μολονότι η χορήγηση θεραπείας συντήρησης σχετίζεται με επιμήκυνση της επιβίωσης ή/και του διαστήματος ελευθέρου προόδου νόσου, η διακοπή της θεραπείας και η χορήγηση θεραπείας 2ης γραμμής κατά την εμφάνιση πρόδου νόσου, αποτελεί αποδεκτή επιλογή.
- Δεδομένα υποστηρίζουν επίσης την αποτελεσματικότητα του gemcitabine (33), docetaxel (34), gefitinib (35), καθώς και του συνδυασμού erlotinib/bevacizumab (36) ωστόσο οι παράγοντες αυτοί ΔΕΝ έχουν λάβει έγκριση ως θεραπεία συντήρησης.
- Η μελέτη ATLAS έδειξε ότι ο συνδυασμός bevacizumab (15 mg/kg/21 ημέρες) και erlotinib (150 mg/ημέρα) σε ασθενείς σταδίων ΙΙΒ-ΙV, χωρίς επιδείνωση μετά από 4 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση τη cisplatin και bevacizumab προσφέρει κλινικό όφελος.

#### ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Pemetrexed (28, 29)	500 mg/m <sup>2</sup> , d1q21d	Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ με βάση πλατινούχο.
Erlotinib (30)	150 mg/ημέρα	Σε ασθενείς με σταθερή νόσο μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ που περιέχει πλατινούχο (EMA registration) (31). Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ με βάση πλατινούχο (FDA registration) (32).

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>,d1 ανά 21d (37)
- Pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup>, d1 ανά 21d (38)
- Erlotinib 150 mg ημερησίως, PO συνεχώς (39) (Το erlotinib έχει ένδειξη και ως θεραπεία 3ης γραμμής)
- Gefitinib 250mg ανά ημέρα συνεχώς σε ασθενείς με μετάλλαξη του EGFR

Συνδυασμοί με πλατινούχα σκευάσματα μπορούν επίσης να χορηγηθούν ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει χημειοθεραπεία πλατινούχα στην πρώτη γραμμή. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει συνδυασμένη χημειοθεραπεία στην 1η γραμμή η χορήγηση συνδυασμού



δύο φαρμάκων στην 2η γραμμή δεν προσφέρει όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας (Di Maio, 2009 #1421).

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

1. **Ιρινοτεκάνη** (μετά από αιτιολογημένη πρόταση του θεράποντα).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4617-25.
2. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le CT, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(4): 470-84.
3. Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR, Jr., Azim H, Mok T, Ganti AK. Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64(2): 194-8.
4. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2926-36.
5. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6251-66.
6. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *JNCI Cancer Spectrum* 2007; 99(11): 847-57.
7. Gandara DR, Crowley J, Livingston RB, et al. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1993; 11(5): 873-8.
8. Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011.
9. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 5: v116-9.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *NEngl J Med* 2002; 346(2): 92-8.
11. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011.
12. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(22): 3657-63.
13. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95(5): 362-72.
14. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525-31.
15. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3543-51.

16. Fossella F, Pereira JR, von PJ, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(16): 3016-24.
17. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-50.
18. Reck M, von PJ, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227-34.
19. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
20. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *The lancet oncology* 2012; 13(1): 33-42.
21. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(18): 1693-703.
22. Ellis PM, Blais N, Soulieres D, et al. A Systematic Review and Canadian Consensus Recommendations on the Use of Biomarkers in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011; 6(8): 1379-91.
23. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.
24. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.
25. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
26. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2012.
27. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The lancet oncology* 2011; 12(8): 735-42.
28. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-40.
29. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2012; 13(3): 247-55.
30. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-9.
31. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000618/WC500033989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf).
32. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-erlotinib-hydrochloride - Anchor-No-35314>.

33. Perol M, Chouaid C, Milleron B, et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15s): abstr 7507.
34. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(4): 591-8.
35. Zhang L, Shenglin M, Song X, et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: abstr LBA7511.
36. Kabbinavar F, Miller VA, Johnson BE, O'Connor P, Soh C, for the Ai. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15s): abstr 7526.
37. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(10): 2095-103.
38. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(9): 1589-97.
39. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
40. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454.
41. Albain KS, Scott CB, Rusch VW, et al. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIA (pN2) non-small cell lung cancer: Initial results from Intergroup trial 0139 (RTOG 93-09) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621a.
42. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol* 2005; 23: 624s.
43. Ardizzoni, A, et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:220s.
44. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351.
45. Basche M, Kelly K. Treatment of non-small-cell lung cancer in older persons. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: 31.
46. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu T, et al. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA8000)
47. Birim O, Kappetein AP, Takkenberg JJ, et al. Survival after pathological stage IA nonsmall cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1137.
48. Blum RH. Adjuvant chemotherapy for lung cancer – a new standard of care. *N Engl J Med* 2004; 350: 404.

49. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. SATURN: A double-blind, randomized, phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8001)
50. Carolan H, Sun AY, Bezjak A, et al. Does the incidence and outcome of brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer justify prophylactic cranial irradiation or early detection?. *Lung Cancer* 2005; 49: 109.
51. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311: 899.
52. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470.
53. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719.
54. Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3257
55. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicenter trial. *Lancet* 2001; 357: 1478.
56. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3125.
57. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004; 15: 419.
58. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999.
59. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589
60. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852.
61. Huber RM, Schmidt M, Flentje M, et al. Induction chemotherapy and following simultaneous radio/chemotherapy versus induction chemotherapy and radiotherapy alone in inoperable NSCLC (stage IIIA/IIIB) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 622a.
62. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin plus etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 17861. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1556
63. Langer C, Stephenson P, Schiller J, et al. EBCOG 1599: randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin vs cisplatin/gemcitabine in performance status (PS) 2 patients with treatment-naive advanced NSCLC (abstract). *Lung Cancer* 2003; 41 (2 suppl) S18.
64. Lilenbaum R, Axerold R, Thomas S, et al. Randomized phase II trial of single agent erlotinib vs. standard chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) of 2 (abstract). *J Clin Oncol* 2006;
65. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-Agent Versus Combination Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190.

66. Lilenbaum, R. Management of advanced non-small-cell lung cancer in patients with a performance status of 2. *Clin Lung Cancer* 2004; 5: 209.
67. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying aresponsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129
68. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995; 76: 593.
69. Miller VA, O'Connor P, Soh C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA8002)
70. National comprehensive Cancer network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)
71. Okawara, G, Mackay, JA, Evans, WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1:377.
72. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non—small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3238
73. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. ASCO treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330
74. Pignon, JP, Tribodet, H, Scagliotti, GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:366s.
75. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3).
76. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3)
77. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16: 602.
78. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 472.
79. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin © with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1.
80. Sandler, A, Gray, R, Perry, MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542.
81. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92
82. Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414

83. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095.
84. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123
85. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3909.
86. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 17b (abstract 7019).
87. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133.
88. UpToDate edition 16.3 (September 2008)
89. Winston TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC): Intergroup JBR.10 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 17b (abstract 7018).
90. Winton, T, Livingston, R, Johnson, D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589.
91. Zatloukal P, Petruzela L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41: 32.
92. Quoix E. A., et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 2010 ASCO Annual Meeting.
93. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100 (12): 2613-2621

## **6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ**

Το κακόηθες μεσοθηλιώμα του υπεζωκότα (ΚΜΥ) είναι ένας σπάνιος όγκος. Η συχνότητά του αναμένεται να αυξηθεί έως 20 φορές σε πολλές χώρες. Η έκθεση στον αμίαντο είναι ένας αποδεδειγμένα αιτιολογικός παράγοντας και η προηγούμενη έκθεση σε αυτόν έχει αποδεχθεί στο 70%-80% των πασχόντων. Μεθίσταται σπάνια σε απομακρυσμένα σημεία αλλά οι πιο πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν τοπική εξέλιξη της νόσου.

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Διαφόρων τύπων χειρουργικές επεμβάσεις έχουν δοκιμαστεί, με κυμαινόμενο βαθμό επιτυχίας.

Η χειρουργική, η αναγκαιότητα της οποίας ακόμη αμφισβητείται, πρέπει να χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς, από έμπειρους θωρακοχειρουργούς στο πλαίσιο μιας πολύ-επιστημονικής ομάδας και κατά προτίμηση ως μέρος κλινικής μελέτης.

#### **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Ο ακριβής ρόλος της ακτινοθεραπείας στην πολλαπλών θεραπειών προσέγγιση ακόμα μελετάται.

Φαίνεται όμως εφικτή η χορήγηση ακτινοθεραπείας με δόσεις των > 45 Gy μαζί με επιθετική (3D -CRT) και ελεγχόμενης έντασης (IMRT) ακτινοθεραπεία.

Σε παρηγορητική χρήση, η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί τοπικά.

#### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Ο συνδυασμός τόσο της Pemetrexete/Cisplatin όσο και της Ralitrexate/Cisplatin έχει δείξει αύξηση της επιβίωσης και βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας καθώς και έλεγχο των συμπτωμάτων, σε σχέση με μόνη θεραπεία με πλατίνα. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός Pemetrexete/Carboplatin.

Σε μελέτη φάσης III η χορήγηση Pemetrexete ως μονο-θεραπεία στη 2η γραμμή έδειξε αύξηση του χρόνου έως την πρόοδο της νόσου σε σύγκριση με την υποστηρικτική φροντίδα.

Εφόσον η vinorelbine και η gemcitabine έχουν κάποια δραστηριότητα στην 1η γραμμή μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μια λογική επιλογή στη 2η γραμμή. Στο πλαίσιο της θεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής μπορούν να συνδυασθούν τα παρακάτω αναφερόμενα φάρμακα και στις υποδεικνυόμενες δόσεις:



1. Carboplatin AUC5, day 1, σε κύκλους 21 ημερών
2. Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> , day 1, σε κύκλους των 21 ή 28 ημερών
3. Vinorelbine 25-30 mg/m<sup>2</sup>, εβδομαδιαία
4. Gemcitabine 1000-1250 mg/m<sup>2</sup>, day 1,8,15

Εάν σχεδιάζεται εξωυπεζωκοτική πνευμονεκτομή τότε νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία με συνδυασμό βασισμένο στην πλατίνα πρέπει να αποτελεί μια επιλογή.

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

1. Cisplatin/Carboplatin
2. Gemcitabine
3. Vinorelbine

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 86: 1970–1971.
2. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004; 90: 1022–1024.
3. Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
4. Pass HI, Wali A, Tang N et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 2008; 85(1008):265–272.5.
5. Fennell DA, Parmar A, Shamash J et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 184–189.
6. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–735.
7. Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–1202.
8. Krug LM, Pass HI, Rusch V et al. Multicenter trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by exptroleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27 2009; 27: 3007–3013.
9. De Perrot M, Feld R, Cho J et al. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009;27: 1413–1418.
10. McAleer MF, Tsao AS, Liao Z. Radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 326–337.
11. Nakas A, Ucar M, Edwards JG, Waller DA. The role of video-assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 83–88.
12. Rice DC, Stevens CW, Correa AM et al. Outcomes after extrapleuralpneumonectomy and intensity-modulated radioation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1685–1692.
13. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84:18–22.
14. Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: A systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150–156.
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
16. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889.
17. Castagneto B, Bota M, Aitini E et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008; 19: 370–373.
18. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24:1443–1448.

19. Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698–1704.
20. Stebbing J, Powles T, McPherson K et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63:94-97.
21. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257–260. *Annals of Oncology*.

## **7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ**

Τα νεοπλάσματα του Θύμου αδένα στους ενήλικες περιλαμβάνουν τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου.

Τα θυμώματα αντιστοιχούν στο 20% των νεοπλασμάτων του μεσοθωρακίου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ηλικίας 40-60 ετών με μια μικρή επικράτηση των ανδρών. Δεν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου. Τα καρκινώματα του θύμου καταλαμβάνουν ποσοστό < 1% των κακοηθειών του Θύμου.

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ**

Δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να οδηγούν σε σαφείς οδηγίες διαχείρισης των ασθενών με θύμωμα ή καρκίνο του θύμου.

Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε μη μεταστατικό θύμωμα και καρκίνο του θύμου ακόμα και αν ο όγκος έχει τοπική επέκταση.

Η χημειοθεραπεία, πριν ή/ και μετά τη χειρουργική επέμβαση και η Ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμα βοηθήματα σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς.

### **ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Η έκταση της χειρουργικής εξαίρεσης των θυμωμάτων και των καρκινωμάτων καθορίζεται από την έκταση του όγκου.

### **ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η Ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση ασθενών με μικροσκοπικά ή μακροσκοπικά υπολειπόμενο θύμωμα ή καρκίνωμα μετά από ατελή χειρουργική εξαίρεση.

#### Πλήρης Χειρουργική Εξαίρεση

Η Επικουρική Ακτινοθεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με πλήρη εξαίρεση του όγκου σταδίου I και II.

Σε ασθενείς με πλήρη εξαίρεση όγκου σταδίου III όγκου ο ρόλος της Ακτινοθεραπείας είναι ασαφής με κάποιες ενδείξεις για μείωση της υποτροπής.

#### Μη πλήρης Εξαίρεση

Σε αυτή την περίπτωση ή όταν τα χειρουργικά όρια είναι μικροσκοπικά θετικά φαίνεται ότι η επικουρική Ακτινοθεραπεία παρουσιάζει όφελος.

#### Σε Μη Εξαιρέσιμους Όγκους

Η παρηγορική ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

## Νεοεπικουρική Χημειοθεραπεία

Σε ασθενείς με τοπική διήθηση ή μεγάλες μάζες, η άμεση χειρουργική εξαίρεση μπορεί να είναι τεχνικά αδύνατη. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ολική εξαίρεση με ή χωρίς μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία μπορεί να προσφέρει τη μεγαλύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση.

## ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### Υποτροπιάζουσα Νόσος

Η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επιβίωση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με περιορισμένη εντόπιση (ειδικά σε «drgp» υπεζωκοτική μετάσταση).

### Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία αποτελεί την αρχική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό θύμωμα ή καρκίνο του θύμου.

Η χημειοθεραπεία συνδυασμού γενικά δίνει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης από ότι η μονοθεραπεία.

Τα κυριότερα σχήματα είναι:

- Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide (PAC) με ή χωρίς πρεδνιζόνη
- Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamide και Vincristine (ADOC)
- Etoposide και Cisplatin (EP)
- Etoposide, Ifosfamide και Cisplatin (VIP)

Άλλοι παράγοντες ή σχήματα με κάποια δραστικότητα είναι:

- Paclitaxel με Carboplatin,
- Irinotecan με Πλατινούχο και
- Pemetrexed.

**Σημείωση 1:** Ο συνδυασμός *Carpecitabine* και *Gemcitabine* έχει δείξει δραστικότητα σε προθεραπευμένους ασθενείς.

**Σημείωση 2:** Οι όγκοι του θύμου που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης μπορεί να έχουν κλινικά σημαντικές ανταποκρίσεις στο *Octreotide* (500 μg υποδόρια τρεις ημερησίως) με ή χωρίς πρεδνιζόνη.

**Σημείωση 3:** Οι αναστολείς του υποδοχέα της τυροσυνικής κινάσης (TKI) που δοκιμάστηκαν (*Sunitinib*, *Sorafenib*) έδειξαν δραστικότητα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του θύμου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tumours of the thymus, in Travis, WD, Brambilla, E, Muller-Hermelink, HK, Harris, CC. Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization Classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Müller-Hermelink, HK, Marx, A. Thymoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:426.
3. Masaoka, A, Monden, Y, Nakahara, K, Tanioka, T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48:2485.
4. Maggi, G, Casadio, C, Cavallo, A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:152.
5. Curran, WJ, Kornstein, MJ, Brooks, JJ, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation. *J Clin Oncol* 1988; 6:1722.
6. Cowen, D, Richaud, P, Mornex, F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiother Oncol* 1995; 34:9.
7. Haniuda, M, Morimoto, M, Nishimura, H, et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:311.
8. Gamondès, JP, Balawi, A, Greenland, T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:124.
9. Schneider, PM, Fellbaum, C, Fink, U, et al. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:46.
10. Kim, DJ, Yang, WI, Choi, SS, et al. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 2005; 127:755.
11. Lewis, JE, Wick, MR, Scheithauer, BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60:2727.
12. Eng, TY, Fuller, CD, Jagirdar, J, et al. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:654.
13. Quagliano, PV. Thymic carcinoma: case reports and review. *J Thorac Imaging* 1996; 11:66.
14. Tomiyama, N, Johkoh, T, Mihara, N, et al. Using the World Health Organization Classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:881.
15. Sakai, S, Murayama, S, Soeda, H, et al. Differential diagnosis between thymoma and non-thymoma by dynamic MR imaging. *Acta Radiol* 2002; 43:262.
16. Sakai, F, Sone, S, Kiyono, K, et al. MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158:751.
17. Sasaki, M, Kuwabara, Y, Ichiya, Y, et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40:1595.
18. Kubota, K, Yamada, S, Kondo, T, et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer* 1996; 73:882.
19. Ströbel, P, Bauer, A, Puppe, B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:1501.
20. Haniuda, M, Kondo, R, Numanami, H, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, reoperation, and outcome. *J Surg Oncol* 2001; 78:183.

21. Wilkins, KB, Sheikh, E, Green, R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg* 1999; 230:562.
22. Evoli, A, Minisci, C, Di Schino, C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; 59:1844.
23. Blossom, GB, Ernstoff, RM, Howells, GA, et al. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128:855.
24. Verley, JM, Hollmann, KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985; 55:1074.
25. Dessypris, EN. The biology of pure red cell aplasia. *Semin Hematol* 1991; 28:275.
26. Yip, D, Rasko, JE, Lee, C, et al. Thymoma and agranulocytosis: two case reports and literature review. *Br J Haematol* 1996; 95:52.
27. Masaoka, A, Hashimoto, T, Shibata, K, et al. Thymomas associated with pure red cell aplasia. Histologic and follow-up studies. *Cancer* 1989; 64:1872.
28. Tarr, PE, Sneller, MC, Mechanic, LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:123.
29. Wadhera, A, Maverakis, E, Mitsiades, N, et al. Thymoma-associated multiorgan autoimmunity: a graft-versus-host-like disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:683.
30. Nakagiri, T, Okumura, M, Inoue, M, et al. Thymoma-associated graft-versus-host disease-like erythroderma. *J Thorac Oncol* 2007; 2:1130.
31. Hernandez-Ilizaliturri, FJ, Tan, D, Cipolla, D, et al. Multimodality therapy for thymic carcinoma (TCA): results of a 30-year single-institution experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:68.
32. Venuta, F, Rendina, EA, Longo, F, et al. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1866.
33. Davenport, E, Malthaner, RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:673.
34. Lara PN, Jr. Malignant thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:127.
35. Utsumi, T, Shiono, H, Kadota, Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009; 115:5413.
36. Zhang, H, Lu, N, Wang, M, et al. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J (Engl)* 1999; 112:136.
37. Myojin, M, Choi, NC, Wright, CD, et al. Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:927.
38. Ogawa, K, Uno, T, Toita, T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002; 94:1405.
39. Forquer, JA, Rong, N, Fakiris, AJ, et al. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:440.
40. Singhal, S, Shrager, JB, Rosenthal, DI, et al. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1635.
41. Cameron, RB, Loehrer, PJ, Thomas, CR Jr. Neoplasms of the mediastinum. In: Devita, VJ, Hellman, S, Rosenberg, S (Eds), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.

42. Pollack, A, Komaki, R, Cox, JD, et al. Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:1037.
43. Marks RD, Jr, Wallace, KM, Pettit, HS. Radiation therapy control of nine patients with malignant thymoma. *Cancer* 1978; 41:117.
44. Kim, ES, Putnam, JB, Komaki, R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004; 44:369.
45. Huang, J, Rizk, NP, Travis, WD, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:1477.
46. Maruyama, R, Suemitsu, R, Okamoto, T, et al. Persistent and aggressive treatment for thymic carcinoma. Results of a single-institute experience with 25 patients. *Oncology* 2006; 70:325.
47. Kobayashi, Y, Fujii, Y, Yano, M, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer* 2006; 106:1901.
48. Wright, CD, Choi, NC, Wain, JC, et al. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:385.
49. Lucchi, M, Melfi, F, Dini, P, et al. Neoadjuvant chemotherapy for stage III and IVA thymomas: a single-institution experience with a long follow-up. *J Thorac Oncol* 2006; 1:308.
50. Loehrer PJ, Sr, Chen, M, Kim, K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:3093.
51. Thomas, CR, Wright, CD, Loehrer, PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17:2280.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymic Malignancies. V.2.2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thymic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf) (Accessed on July 28, 2010)
53. Okumura, M, Shiono, H, Inoue, M, et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to world health organization histologic classification system. *J Surg Oncol* 2007; 95:40.
54. Lucchi, M, Davini, F, Ricciardi, R, et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1185.
55. Bonomi, PD, Finkelstein, D, Aisner, S, Ettinger, D. EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:342.
56. Highley, MS, Underhill, CR, Parnis, FX, et al. Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol* 1999; 17:2737.
57. Tomiak, EM, Evans, WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15:113.
58. Hu, E, Levine, J. Chemotherapy of malignant thymoma. Case report and review of the literature. *Cancer* 1986; 57:1101.
59. Kirkove, C, Berghmans, J, Noel, H, van de Merckt, J. Dramatic response of recurrent invasive thymoma to high doses of corticosteroids. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992; 4:64.
60. Hejna, M, Haberl, I, Raderer, M. Nonsurgical management of malignant thymoma. *Cancer* 1999; 85:1871.
61. Loehrer PJ, Sr, Kim, K, Aisner, SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:1164.



62. Berruti, A, Borasio, P, Gerbino, A, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. *Br J Cancer* 1999; 81:841.
63. Fornasiero, A, Daniele, O, Ghiotto, C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991; 68:30.
64. Giaccone, G, Ardizzoni, A, Kirkpatrick, A, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:814.
65. Loehrer PJ, Sr, Jiroutek, M, Aisner, S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 2001; 91:2010.
66. Lemma, GL, Loehrer, PJ, Lee, JW, et al. A phase II study of carboplatin plus paclitaxel in advanced thymoma or thymic carcinoma: E1C99 (abstract #8018). *J Clin Oncol* 2008; 26:428s.
67. Kanda, S, Koizumi, T, Komatsu, Y, et al. Second-line chemotherapy of platinum compound plus CPT-11 following ADOC chemotherapy in advanced thymic carcinoma: analysis of seven cases. *Anticancer Res* 2007; 27:3005.
68. Loehrer, PJ, Yiannoutsos, CT, Dropcho, S, et al. A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma (abstract #7079). *J Clin Oncol* 2006; 24:383s.
69. Palmieri, G, Merola, G, Federico, P, et al. Preliminary results of phase II study of capecitabine and gemcitabine (CAP-GEM) in patients with metastatic pretreated thymic epithelial tumors (TETs). *Ann Oncol* 2010; 21:1168.
70. Loehrer PJ, Sr, Wang, W, Johnson, DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:293.
71. Ströbel, P, Bargou, R, Wolff, A, et al. Sunitinib in metastatic thymic carcinomas: laboratory findings and initial clinical experience. *Br J Cancer* 2010; 103:196.
72. Bisagni, G, Rossi, G, Cavazza, A, et al. Long lasting response to the multikinase inhibitor bay 43-9006 (Sorafenib) in a heavily pretreated metastatic thymic carcinoma. *J Thorac Oncol* 2009; 4:773.
73. Li, XF, Chen, Q, Huang, WX, Ye, YB. Response to sorafenib in cisplatin-resistant thymic carcinoma: a case report. *Med Oncol* 2009; 26:157.
74. Gripp, S, Hilgers, K, Wurm, R, Schmitt, G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998; 83:1495.
75. Rena, O, Papalia, E, Maggi, G, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005; 50:59.
76. Souadjian, JV, Enriquez, P, Silverstein, MN, Pépin, JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 1974; 134:374.
77. Engels, EA, Pfeiffer, RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105:546.
78. Xu, BY, Pirskanen, R, Lefvert, AK. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity--an additional mechanism in human autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1999; 99:183.
79. Welsh, JS, Wilkins, KB, Green, R, et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA* 2000; 283:1142.

## 8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

Ο καρκίνος του οισοφάγου παρουσιάζει σχετικά χαμηλή συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, με ετήσια επίπτωση 4-6/100.000 κατοίκους. Οι συχνότερες μορφές είναι τα πλακώδη καρκινώματα και τα αδenoκαρκινώματα. Ενώ με βάση την ιστολογική ταξινόμηση θα πρέπει να θεωρούνται ως διαφορετικοί τύποι καρκίνου, ωστόσο στις περισσότερες μελέτες αναλύονται ως ένα νεόπλασμα. Τα τελευταία χρόνια λόγω της μεγάλης αύξησης της παχυσαρκίας, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης αλλά και της αλόγιστης χρήσης νιτρικών λιπασμάτων τις προηγούμενες δεκαετίες, παρουσιάζει σημαντική αύξηση το αδenoκαρκίνωμα της κατώτερης μοίρας του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ), ενώ ελαττώνεται σχετικά το πλακώδες καρκίνωμα. Είναι ιδιαίτερα θανατηφόρος νόσος με πενταετή επιβίωση 14%, όμως παρουσιάζει βελτίωση συγκριτικά με το 1970, που δεν ξεπερνούσε το 5%. Η χειρουργική αφαίρεση είναι εφικτή στο 30-40% των ασθενών, αλλά μόνο μια μικρή μειοψηφία αυτών θα ιαθεί.

### A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ (Στάδια I-III)

#### ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

##### Εισαγωγική χημειοακτινοθεραπεία (πλακώδη νεοπλάσματα):

1. 5-FU-cisplatin + RT

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5

2 κύκλοι (1<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Χειρουργική επέμβαση: 4-6 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοακτινοθεραπείας

##### Εισαγωγική χημειοθεραπεία:

1. 5-FU-cisplatin

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5

2 κύκλοι, ακολούθως εγχείρηση μετά την παρέλευση 4 τουλάχιστον εβδομάδων.

2. Paclitaxel\*-cisplatin + RT

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση, ημέρες 1, 8,15,22 + G-CSF

2 κύκλοι (1<sup>η</sup> και 5<sup>η</sup> εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy

Χειρουργική επέμβαση: 4-8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της χημειοακτινοθεραπείας

\* Το Paclitaxel δεν έχει εγκριθεί για τον καρκίνο του οισοφάγου, όμως μελέτες από τις Η.Π.Α. αναφέρουν υψηλότατα ποσοστά παθολογο-ανατομικών πλήρων υφέσεων (pCR) (19, 30, 40) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών, εάν ο θεράπων παθολόγος-ογκολόγος το κρίνει ενδεδειγμένο.

### **Περι-εγχειρητική θεραπεία (αδενοκαρκινώματα ΓΟΣ)**

1. ECF + Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21  
3 κύκλοι κάθε 21 ημέρες πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο
2. ECX  
Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, PO  
Κάθε 21 ημέρες 3 κύκλοι πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο
3. EOX\*  
Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, PO  
Κάθε 21 ημέρες 3 κύκλοι πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο

### **Ριζική χημειοακτινοθεραπεία (πλακώδη νεοπλάσματα):**

5-FU-cisplatin + RT:

Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι, μαζί με ακτινοθεραπεία 50,4 Gy τις πρώτες 5 εβδομάδες

### **Συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία:**

5-FU-cisplatin + RT:

Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1-5, IV

Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι, μαζί με ακτινοθεραπεία 50,4 Gy τις πρώτες 5 εβδομάδες

### **Για αδενοκαρκινώματα ΓΟΣ**

ECF, ECX ή EOX αν έχουν χορηγηθεί προ-εγχειρητικά

**Σημείωση 1:** Η εισαγωγική χημειοακτινοθεραπεία προτιμάται έναντι της συμπληρωματικής σε ασθενείς με εγχειρήσιμη νόσο, ενώ η ριζική χημειοακτινοθεραπεία προτιμάται σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη ανεγχείρητη νόσο, σε πρώιμα νεοπλάσματα της αυχενικής μοίρας του οισοφάγου (T1b) ή/και σε ασθενείς που η γενική τους κατάσταση δεν επιτρέπει χειρουργική επέμβαση.

**Σημείωση 2:** Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα (μελέτη Magic) και ιδιαίτερα για τα αδενοκαρκινώματα της τελικής μοίρας του οισοφάγου είναι αποδεκτή η χορήγηση 3 προεγχειρητικών και 3 μετεγχειρητικών κύκλων χημειοθεραπείας με σχήμα “ECF-like”.

**Σημείωση 3:** Ασθενείς σταδίου I υποβάλλονται μόνο σε εγχειρητική θεραπεία, χωρίς καμία εισαγωγική ή συμπληρωματική θεραπεία, ενώ ασθενείς με *in situ* βλάβη ή σταδίου T1α ή σοβαρού βαθμού δυσπλασία είναι αποδεκτό να υποβάλλονται σε τοπική μόνο θεραπεία, όπως ενδοσκοπική εκτομή του βλεννογόνου.

**Σημείωση 4:** Η Οξαλιπλατίνα δεν έχει έγκριση για την αντιμετώπιση αδενοκαρκινώματος οισοφάγου, όμως λόγω των δεδομένων ανώτερης αποτελεσματικότητας της μελέτης MAGIC, δύναται να χορηγείται χωρίς ειδική αιτιολόγηση όταν ο ογκολόγος το κρίνει απαραίτητο.

## **B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **EOX (Αδενοκαρκινώματα οισοφάγου-ΓΟΣ)**

1. Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες

### **ECX (Αδενοκαρκινώματα οισοφάγου-ΓΟΣ)**

2. Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες

### **DCF (Αδενοκαρκινώματα οισοφάγου-ΓΟΣ)**

3. Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV+ Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + G-CSF

Κάθε 21 ημέρες

### **ECF (Αδενοκαρκινώματα οισοφάγου-ΓΟΣ)**

4. Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> καθημερινά σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

### **5-FU-cisplatin**

5. Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

Κάθε 21 ημέρες

## Paclitaxel-Cisplatin

6. Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV

Κάθε 21 ημέρες

7. CF(X) + Trastuzumab

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

(ή αντί για 5-FU: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, PO, για 14 ημέρες) + Herceptin 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

**Σημείωση:** Σε ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής συνιστάται αξιολόγηση του όγκου για υπερέκφραση του υποδοχέα HER2-neu με ανοσοϊστοχημεία και όπου είναι απαραίτητο, *in situ* υβριδισμό (FISH). Σύμφωνα με τη μελέτη ToGA, ασθενείς που υπερεκφράζουν HER2 ωφελούνται από την προσθήκη Herceptin σε συνδυασμό με σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη και στη δόση που χορηγείται στον καρκίνο του μαστού (6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες).

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

**Οξαλιπλατίνη:** Δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Παρ' όλα αυτά μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου και στομάχου (μελέτη REAL 2, αναφορά 13) έδειξε υπεροχή του σχήματος EOX σε σχέση με το «κλασικό» σχήμα ECF στη συνολική επιβίωση. Επίσης μελέτες φάσης II έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε συνδυασμό με 5-FU (24). Το φάρμακο χρησιμοποιείται ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε όλες τις δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες και έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN. **Θα πρέπει να χορηγείται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein, DJ, Rice, TW, Rybicki, LA, et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2032.
2. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.
3. Assersohn L, Brown G, Cunningham D Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2004 Jan;15(1):64-9.
4. Bedard, EL, Inculet, RI, Malthaner, RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer* 2001; 91:2423.
5. Bedenne, L, Michel, P, Bouche, O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160.
6. Bidoli, P, Bajetta, E, Stani, SC, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2002; 94:352
7. Bleiberg, H, Conroy, T, Paillot, B, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:1216.
8. Bosset, JF, Gignoux, M, Triboulet, JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161.
9. Burmeister, BH, Smithers, BM, GebSKI, V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:659.
10. Cooper, JS, Guo, MD, Herskovic, A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281:1623.
11. Cunningham D., S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : *Journal of Clinical Oncology*,
12. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
13. Cunningham, D, Starling, N, Rao, S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
14. Das, A, Singh, V, Fleischer, DE, Sharma, VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1340.
15. Fiorica, F, Di Bona, D, Schepis, F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53:925.
16. GebSKI, V, Burmeister, B, Smithers, BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8:226.
17. Herskovic, A, Martz, K, al-Sarraf, M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593.
18. Ilson, D, Graham, C, Steinbrenner, L, et al. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan and cisplatin in advanced esophageal and GE junction cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21:277a.

19. Ilson, DH, Ajani, J, Bhalla, K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998; 16:1826
20. Iop A, Fongione S, Buffoli A, et al. Radiochemotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the cervical esophagus (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:330a.
21. Jatoi, A, Murphy, BR, Foster, NR, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:29.
22. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 54:8.
23. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009
24. Kleinberg, L, Gibson, MK, Forastiere, AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:282.
25. Lorenzen, S, Duyster, J, Lersch, C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005; 92:212
26. Malthaner, R, Fenlon, D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001556.
27. Minsky, BD, Pajak, TF, Ginsberg, RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1167
28. Muro, K, Hamaguchi, T, Ohtsu, A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:955.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 1.2010 available online at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/esophageal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophageal.pdf)
30. Petrasch, S, Welt, A, Reinacher, A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:511.
31. Rice, TW, Adelstein, DJ, Chidel, MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1590.
32. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1204-9.
33. Stahl, M, Stuschke, M, Lehmann, N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310
34. Stahl, M, Wilke, H, Walz, MK, et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:250a.
35. Stuschke, M, Stahl, M, Wilke, H, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Oncology* 1999; 57:99.
36. Tachibana, M, Yoshimura, H, Kinugasa, S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:580
37. Tepper, J, Krasna, MJ, Niedzwiecki, D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086.

38. Tepper, JE, Krasna, M, Niedzwiecki, D, et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781 (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:181s.
39. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
40. Urba, SG, Orringer, MB, Turrisi, A, et al. Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation Versus Surgery Alone in Patients With Locoregional Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:305.
41. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2177-83.
42. Urschel, JD, Vasan, H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538.
43. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
44. Walsh, TN, Noonan, N, Hollywood, D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:462.
45. Warner, E, Jensen, JL, Cripps, C, et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1999; 38:255
46. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).



## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι μια νεοπλασία με σημαντική ελάττωση της επίπτωσής της τα τελευταία 50 χρόνια στον αναπτυγμένο κόσμο, όπου σήμερα προσεγγίζει τους 10/100.000 κατοίκους ετησίως. Αυτό οφείλεται στη σημαντική βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και της διατροφής. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διαφορές, με οκταπλάσια συχνότητα στην Ιαπωνία από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρόλα αυτά η πενταετής επιβίωση από τη νόσο έχει ελάχιστα βελτιωθεί τα τελευταία 30 χρόνια, από το 15% στο 23%, εξαιτίας της διάγνωσης του γαστρικού καρκίνου σε προχωρημένο συνήθως στάδιο και της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών. Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει όφελος από την περιεγχειρητική ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή το συνδυασμό τους. Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει την αξία της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας (INT 0116) και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (MRC-MAGIC trial). Στην προχωρημένη-μεταστατική νόσο παρ'όλο που την τελευταία 5ετία υπάρχει βελτίωση της επιβίωσης με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία αλλά και με την προσθήκη θεραπειών μοριακής στόχευσης (Trastuzumab) εντούτοις παραμένει θανατηφόρος νόσος.

## ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για ασθενείς με κλινικώς  $\geq T2$  όγκους

### 1. ECF

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες 3 κύκλοι πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο

### 2. ECX

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες 3 κύκλοι πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο

### 3. EOX\*

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup> πρωί- βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες 3 κύκλοι πριν και 3 κύκλοι μετά το χειρουργείο

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ασθενείς με όγκο T3, T4 ή/και θετικούς λεμφαδένες καθώς και σε επιλεγμένους ασθενείς με T2N0 νόσο μετά από R0, D0 ή D1 εκτομή.

### Σχήμα MacDonald:

- 5-FU 425mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

1 κύκλος και ακολούθως μετά 4 εβδομάδες:

- Ακτινοθεραπεία 45 Gy (1,8Gy/ημέρα) μαζί με:

5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, IV bolus + Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup>, IV bolus

τις 4 πρώτες και 3 τελευταίες ημέρες της ακτινοθεραπείας

(ή εναλλακτικά 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> ημερησίως σε συνεχόμενη IV έγχυση κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας)

- 4 εβδομάδες μετά τη λήξη της ακτινοθεραπείας:

- 5-FU 425mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Leucovorin 20mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

ανά 4 εβδομάδες, 2 κύκλοι

*ECF, ECX ή EOX\* αν έχουν χορηγηθεί προ-εγχειρητικά*

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> iv έγχυση, ημέρα 1 + Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> πρωί και βράδυ, per os, ημέρες 1-14.

Κάθε 3 εβδομάδες για 8 κύκλους

**Σημείωση 1:** Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα (μελέτη Magic) είναι αποδεκτή η χορήγηση 3 προεγχειρητικών και 3 μετεγχειρητικών κύκλων χημειοθεραπείας, με το σχήμα ECF, ECX ή EOX. Το σχήμα αυτό έχει δείξει στατιστικά σημαντικό όφελος στη διάμεση επιβίωση.

**Σημείωση 2:** Η χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας ή εισαγωγικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας, χωρίς τη χρησιμοποίηση ακτινοθεραπείας, είναι τακτική που χρησιμοποιείται στην Ευρώπη και την Ιαπωνία, ενώ η μετεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία θεωρείται ως καθιερωμένη θεραπεία στις Η.Π.Α. Δεν υπάρχει σύγκριση των δύο πρακτικών σε τυχαίοποιημένη μελέτη. Πιθανώς η μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία να έχει κάποιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με μη επαρκές χειρουργείο (<D1).

**Σημείωση 3:** Το σκεύασμα S-1 (νέα φθοριοπυριμιδίνη) έχει δείξει όφελος ως μετεγχειρητική χημειοθεραπεία σε Ιαπωνικές μελέτες, που ενέταξαν ασθενείς σταδίων II (εκτός T1) και III, που υποβλήθηκαν σε R0 γαστρεκτομή και D2 λεμφαδενικό καθαρισμό, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χορήγησή του σε λευκούς Καυκάσιους.

## **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ**

### **1. ΕΟΧ\***

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, IV + Oxaliplatin 130mg/m<sup>2</sup>, IV + Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες

### **2. ECX**

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup>, πρωί και βράδυ χωρίς διακοπή, PO

Κάθε 21 ημέρες

### **3. ECF**

Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, κάθε 21 μέρες, IV + Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup>, κάθε 21 ημέρες, IV + 5-FU 200mg/m<sup>2</sup>, καθημερινά, σε συνεχή IV έγχυση

### **4. DCF**

Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 750mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + G-CSF

Κάθε 21 ημέρες

### **5. Τροποποιημένο DCF-1**

Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Docetaxel 85mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 300mg/m<sup>2</sup>/d, ημέρες 1-14 σε συνεχόμενη έγχυση IV

Κάθε 21 ημέρες

### **6. Τροποποιημένο DCF-2**

Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Docetaxel 40mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, σε δίωρη IV έγχυση + 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, bolus IV και ακολούθως + 5-FU 2.000mg/m<sup>2</sup>, σε 48 έγχυση IV

Κάθε 15 ημέρες

### **7. CF(X)**

Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV (ή αντί για 5FU: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, PO, για 14 ημέρες

Κάθε 21 ημέρες

## 8. **CF(X) + Transtuzumab**

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (ICH 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

(ή αντί για 5-FU: Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, PO, για 14 ημέρες) + Herceptin 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

## 9. **FOLFOX-4**

Oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε δώρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

## 10. **ILF ή FOLFIRI**

Irinotecan 85mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 500mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, σε δώρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 2000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Για 6 συνεχείς εβδομάδες με διακοπή 2 εβδομάδων

Ή

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>+ Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 120 min, IV έγχυση ακολουθούμενη από: + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

## 11. **De Gramont**

Leucovorin 200mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, bolus IV, και ακολούθως: 5-FU 600mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

## 12. Docetaxel 85mg/m<sup>2</sup> + Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>

## 13. Irinotecan 300 mg/m<sup>2</sup> iv έγχυση 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες ή paclitaxel 80-90 mg/m<sup>2</sup> iv έγχυση 1 ώρας κάθε εβδομάδα, στα πλαίσια θεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής.

**Σημείωση 1:** Σύμφωνα με τη μελέτη ToGA, ασθενείς που υπερεκφράζουν HER2 ωφελούνται από την προσθήκη Herceptin σε συνδυασμό με σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη και στη δόση που χορηγείται στον καρκίνο του μαστού (6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες).

**Σημείωση 2:** Χημειοθεραπεία συνιστάται μόνο για ασθενείς με ECOG performance status  $\leq 2$ . Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με performance status 3-4 χρησιμοποιούνται σχήματα μόνο με 5-FU (όπως το De Gramont) ή υποστηρικτική μόνο αγωγή.

**Σημείωση 3:** Παλαιότερα σχήματα που περιλαμβάνουν φάρμακα όπως ετοποσίδη, μιτομυκίνη και μεθοτρεξάτη (FAM, FAMTX, EAP κ.λπ.) έχουν χρησιμοποιηθεί τις προηγούμενες δεκαετίες αλλά σήμερα δε συνιστάται η χρήση τους, τόσο γιατί έχουν αποδειχθεί λιγότερο δραστικά από το ECF όσο και λόγω δυσμενέστερου προφίλ τοξικότητας και δυσχέρειας στη χορήγηση.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. **Οξαλιπλατίνη:** Δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με καρκίνωμα του στομάχου. Παρ' όλα αυτά μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα οισοφάγου και στομάχου (μελέτη REAL 2, αναφορά 13) έδειξε υπεροχή του σχήματος EOX σε σχέση με το «κλασικό» σχήμα ECF στη συνολική επιβίωση. Το φάρμακο χρησιμοποιείται ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε όλες τις δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες και έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN. **Θα πρέπει να χορηγείται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**

2. **Ιρινοτεκάνη:** Δεν έχει έγκριση για τον καρκίνο του στομάχου. Ωστόσο μελέτες φάσης II έχουν δείξει δραστηριότητα του φαρμάκου και θα πρέπει να χορηγείται σε επιλεγμένους ασθενείς μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος ιατρού (44, 46, 47).

3. **Άλατα της Πλατίνης** (Cisplatin και Carboplatin): Δεν έχουν ένδειξη στον καρκίνο του στομάχου, λόγω έλλειψης ενδιαφέροντος από τη Φαρμακοβιομηχανία. Αποτελούν μέρος διεθνώς αποδεκτών σχημάτων που περιλαμβάνονται σε διεθνείς βάσεις Κατευθυντηρίων οδηγιών. **Πρέπει να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
2. Ajani, JA, Baker, J, Pisters, PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002; 94:641.
3. Ajani, JA, Mansfield, PF, Janjan, N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemotherapy in patients with potentially respectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2774.
4. Ajani, JA, Van Cutsem, E, Moiseyenko, V, et al. Docetaxel, cisplatin, 5 fluorouracil compare to cisplatin and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent gastric carcinoma: interim analysis of a randomized phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:249a.
5. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.
6. Al-Batran, S, Hartmann, J, Probst, S, et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:182s. Al-Batran, SE, Atnaca, A, Hegewisch-Becker, S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:658.
7. Allum, W, Cunningham, D, Weeden, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:249a.
8. Bouche, O, Raoul, JL, Bonnetain, F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22:4319.
9. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
10. Cascinu, S, Labianca, R, Barone, C, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:601.
11. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
12. Coburn, NG, Govindarajan, A, Law, CH, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:500.
13. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;
14. Cunningham D., S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4017

15. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:308s.
16. Dank, M, Zaluski, J, Barone, C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19:1450.
17. di Bartolomeo, M, Bajetta, E, de Braund, F, et al. Phase II study of the etoposide, leucovorin and fluorouracil combination for patients with advanced gastric cancer unsuitable for aggressive chemotherapy. *Oncology* 1995; 52:41.
18. Earle, CC, Maroun, JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35:1059.
19. Findlay, M, Cunningham, D, Norman, A, et al. A phase II study in advanced gastroesophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 1994; 5:609.
20. Glehen, O, Mohamed, F, Gilly, FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5:219.(June 20 Supplement), 2006: LBA4017
21. Hsu, CH, Yek, KH, Chen, LT, et al. Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leukovorin in the treatment of advanced gastric cancers. An effective and low-toxic regimen for patients with poor general condition. *Oncology* 1997; 54:275.
22. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009
23. Kornek, GV, Raderer, M, Schull, B, et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:1858.
24. Louvet C, André T, Tigaud JM, et al Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol.* 2002 Dec 1;20(23):4543-8.
25. Macdonald, JS, Smalley, SR, Benedetti, J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
26. Mari, E, Floriani, I, Tinazzi, A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei lo Studio Carcinomi dell' Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837.
27. Moiseyenko, V, Ajani, J, Tjulandin, SA, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin © and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 22:3080s
28. Panzini, I, Gianni, L, Fattori, PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88:21
29. Persiani, R, D'Ugo, D, Rauseri, S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005; 89:227.
30. Pyrhonen S, Kuitunen, T, Nyandoto, P, Kouri, M. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587.
31. Sasako, M, Sano, T, Yamamoto, S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453.

32. Sun, P, Xiang, JB, Chen, ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:26.
33. Tsavaris, N, Tentas, K, Kosmidis, P, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *Chemotherapy* 1996; 42:220.
34. Van De, Velde, CJ, Peeters, KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234.
35. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
36. Vanhoefer, U, Rougier, P, Wilke, H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2648.
37. Webb, A, Cunningham, D, Scarffe, JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261.
38. Wagner, AD, Grothe, W, Haerting, J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903.
39. Wils, J, Klein, H, Wagener, D, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827.
40. Wagner, AD, Grothe, W, Behl, S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004064.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
42. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3217-23.
43. Shah MA, et al. ASCO 2010. Abstract 4014.
44. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Ann Oncol.* 2004 Aug;15(8):1204-9.
45. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
46. Dank M, Zaluski J, Barone C et al Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1450-7. Epub 2008 Jun 16.
47. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jun 20;92(12):2122-8.



48. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).
49. Ajani J.A. Phase II Multi- Institutional Randomized trial of Docetaxel plus Cisplatin with or without Fluorouracil in Patients with untreated, advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma, *JCO* Vol. 23, No 24, Aug 20 2005, pp5660-5667
50. Van Cutsem E., et al., Phase III study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil As First-line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group, *JCO*, Vol. 24, No 31, November 1 2006, pp. 4991 - 4997
51. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. Epub 2012 Jan 7.
52. Park JY. Second Line Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2011 Apr; 057(04): 207-212.

## **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόνο 15/100.000 κατοίκους. Η θεραπεία του είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς  $\leq 30\%$  των περιπτώσεων είναι δυνητικά εγχειρήσιμο κατά τη διάγνωση και η εξέλιξη της νόσου είναι πολύ γρήγορη. Παρά τις προόδους στη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος η πενταετής επιβίωση έχει ελάχιστα βελτιωθεί από 2% στο 6% τα τελευταία 30 χρόνια.

### **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Δεν υπάρχει συμφωνία. Στις Η.Π.Α. χρησιμοποιούν συχνότερα πρωτόκολλα συμπληρωματικής χημειοακτινοθεραπείας με βάση το 5-FU ή χημειοακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Οι Ευρωπαίοι χρησιμοποιούν συχνότερα πρωτόκολλα συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με Gemcitabine, αποφεύγοντας την ακτινοθεραπεία.

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Gemcitabine: 1000 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, IV

Κάθε 28 μέρες, 6 κύκλοι

### **ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, κάθε εβδομάδα, για 3 εβδομάδες, ακολούθως Ακτινοθεραπεία + συνεχής χορήγηση 5-FU (225/m<sup>2</sup> X 5ημέρες/εβδομάδα) 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση της Ακτινοθεραπείας: Gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 8, 15 )

Κάθε 28 μέρες, για 3 κύκλους.

***Σημείωση:** Προεγχειρητική χημειο- ή χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να δοθεί και σε εγχειρήσιμους ασθενείς.*

## **ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

1. Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπειάς και 1 εβδομάδα διακοπή

Κάθε 28 ημέρες

2. Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα διακοπή + Erlotinib (Tarceva) 100 mg ημερησίως συνεχώς, PO  
Κάθε 28 ημέρες
3. **GemCis**  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 50mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 15, IV  
Κάθε 28 ημέρες
4. **GEMOX**  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV  
Κάθε 15 ημέρες
5. **GemCap**  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO  
Κάθε 21 ημέρες  
H'  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8, 15 IV + Capecitabine 830mg/m<sup>2</sup> IV δύο φορές ημερησίως επί 3 εβδομάδες με μια εβδομάδα διακοπή κάθε 28 ημέρες.
6. Nanoparticle-bound paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, IV  
Κάθε 28 ημέρες  
H'  
Nab-paclitaxel 125mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, μία φορά την εβδομάδα για 7 εβδομάδες στον 1<sup>ο</sup> κύκλο και μετά ημέρες 1, 8, 15, IV, κάθε 28 ημέρες
7. **FOLFIRINOX** (μελέτη ACCORD σε επιλεγμένους ασθενείς)  
Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV+ Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως  
5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 46 ωρών  
Κάθε 15 ημέρες

**Σημείωση 1:** Το σχήμα 2 έχει εγκριθεί από το FDA και τον EMA και είναι το μοναδικό συνδυασμένο σχήμα που βρέθηκε ότι αυξάνει, έστω και οριακά, τη διάμεση επιβίωση με πολύ υψηλό όμως κόστος.

**Σημείωση 2:** Τα σχήματα 3-5 βρέθηκε από μετα-αναλύσεις ότι πιθανόν βελτιώνουν την επιβίωση σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση, αλλά αυξάνοντας την τοξικότητα. Συνίσταται η χρήση τους σε ασθενείς με καλή γενικά κατάσταση (ECOG PS: 0-1) ενώ σε ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση πρέπει να προτιμάται η μονοθεραπεία. Προς το παρόν δεν έχουν επίσημη ένδειξη.

## **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

1. **Οξαλιπλατίνη:** Δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με καρκίνωμα του παγκρέατος. Παρ' όλα αυτά μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών (14,15,36) έδειξε υπεροχή του σχήματος σε σχέση με τους πλατινούχους συνδυασμούς. Το φάρμακο έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (17). **Πρέπει να χορηγείται χωρίς ειδική αιτιολόγηση στο πλαίσιο του σχήματος FOLFIRINOX ή GemOx.**

2. **Ιρινοτεκάνη:** Δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο του παγκρέατος. Όμως η χορήγηση FOLFIRINOX οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης κατά 4.5 μήνες σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (37). **Πρέπει να χορηγείται χωρίς αιτιολογημένη πρόταση του θεράποντος ιατρού στο πλαίσιο του σχήματος FOLFIRINOX.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275.
2. Cascinu, S, Berardi, R, Labianca, R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:39.
3. T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
4. Corsini, MM, Miller, RC, Haddock, MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26:3511.
5. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma: A multicenter Belgian Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1351-1356.
6. Fine RL, Fogelman DR, Sherman W, et al. The GTX regimen: a biochemically synergistic combination for advanced pancreatic cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:281a.
7. Heinemann V, Quietzsch D, Geiseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:250a
8. Heinemann, V, Boeck, S, Hinke, A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82.
9. Herman, JM, Swartz, MJ, Hsu, CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26:3503.
10. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 310s.
11. Hochster, HS, Haller, DG, de Gramont, A, et al. Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2006; 107:676.
12. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
13. Kulke, MH, Blazzkowsky, LS, Ryan, DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4787.
14. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509-3516.
15. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GEMOX (gemcitabine +oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup phase III (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:315s.
16. Moore, MJ, Goldstein, D, Hamm, J, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1960.

17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf)
18. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:1576-1585.
19. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess, H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
20. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1092s.
21. Oettle H, Arning M, Langrehr J, et al. A randomized study of gemcitabine versus observation as adjuvant treatment for pancreatic cancer- results of an interim safety analysis (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:46.
22. Oettle, H, Post, S, Neuhaus, P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267.
23. Philip, PA, Benedetti, J, Fenoglio-Preiser, C, et al. Phase III study of gemcitabine plus cetumimab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:199s.
24. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3843-3850.
25. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2537-2544.
26. Poplin, E, Levy, DE, Berlin, J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:933s.
27. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1319-26.
28. Rocha Lima CM, Rotche R, Jeffery M, et al. A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan to gemcitabine alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:251a
29. Sultana, A, Smith, CT, Cunningham, D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2607.
30. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
31. van Laetham JL, Polus M, Marechal R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer: a phase II study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:343s.
32. Vervenne, W, Bennouna, Jm Humblet, Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to erlotinib and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:214s.
33. Wolff RA, Evans DB, Crane CH, et al. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:130a

34. Xie de, R, Liang, HL, Wang, Y, Guo, SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chin J Dig Dis* 2006; 7:49.
35. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD002093. Review.
36. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2008 Mar 28;8:82
37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-25.
38. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ

Το αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 95% των νεοπλασμάτων της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων οδών (χολαγγειοκαρκίνωμα). Είναι εξαιρετικά επιθετικά νεοπλάσματα με πτωχή πρόγνωση. Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση αλλά, < 50% των ασθενών έχουν δυνητικώς χειρουργήσιμη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών υποτροπιάζει μετά από θεραπευτική εκτομή. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας μετά από θεραπευτική εκτομή. Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε γενικευμένη νόσο έχει γενικά φτωχά αποτελέσματα και έχει κυρίως ως στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν φάρμακα με ένδειξη στη νόσο αυτή. Ως συστηματική θεραπεία, προτείνονται οι συνδυασμοί:

### 1. GemCis

Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 8 IV + Cisplatin 25mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, IV

Κάθε 21 ημέρες

### 2. Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, IV.

Κάθε 28 ημέρες

### 3. GEMOX

Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV

Κάθε 15 ημέρες

### 4. GemCap

Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Ο **συνδυασμός Gemcitabine/ Cisplatin** είναι ο μόνος που έχει δώσει πλεονέκτημα επιβίωσης σε τυχαιοποιημένη μελέτη και θα πρέπει να θεωρείται ως η «καθιερωμένη θεραπεία» σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και καλή γενική κατάσταση. Έστω και αν δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη χορήγηση του συνδυασμού (27 και 28), **θα πρέπει τα φάρμακα να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425.
2. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3375.
3. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998;187:88.
4. Chen JS, Lin YC, Jan YY, et al. Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas. *Anticancer Drugs* 2001;12:339.
5. Mani S, Sciortino D, Samuels B, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999;17:97.
6. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:478.
7. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115.
8. Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:361.
9. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:321.
10. Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999;22:78.
11. Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001;37:1833.
12. Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al. A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:501.
13. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001;48:783.
14. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with lefofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4089.
15. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002;20:351.
16. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:565.
17. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183.
18. Lee GW, Kang JH, Kim HG, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:127.
19. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279.

20. Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006;106:1339.
21. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332.
22. Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753.
23. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K, et al. Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tract carcinoma: a multicenter phase II study. *Oncology* 2006;70:280.
24. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339.
25. Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95:848.
26. Dowlati A, Posey J, Ramanathan RK, et al. Multicenter phase II and pharmacokinetic study of rebeccamycin analogue (RA) in advanced biliary cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003.
27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf)
29. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi40-4.

## ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί μία από τις συχνότερες νεοπλασίες παγκοσμίως με ιδιαίτερα μεγάλη επίπτωση στην Ασία και την υποσαχάρια Αφρική. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας τύπου Β και C, καθώς επίσης και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ ή η έκθεση σε τοξίνες (αφλατοξίνη Β1). Η πρόγνωση είναι πτωχή και το θεραπευτικό πλάνο καθορίζεται με βάση την έκταση της νόσου, τη λειτουργικότητα του υπολειπόμενου υγιούς ηπατικού παρεγχύματος, τον τρόπο ανάπτυξης του νεοπλάσματος, τη συνοσηρότητα και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι ριζικοί θεραπευτικοί χειρισμοί (ηπατεκτομή με αφαίρεση του όγκου ή μεταμόσχευση) είναι εφικτοί στη μειοψηφία των ασθενών. Για τη θεραπεία της εκτεταμένης νόσου ο χημειοεμβολισμός έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα σε αντίθεση με άλλες πρακτικές (π.χ. ενδοογκική έγχυση αλκοόλης) που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές μόνο για τοπικό έλεγχο της νόσου. Η χορήγηση χημειοθεραπείας ή ιντερφερόνης έχει πτωχά αποτελέσματα. Η χορήγηση του Sorafenib σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (0-2 κατά ECOG) και Child-Pugh σκορ Α έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με γενικευμένη νόσο. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία στην μελέτη έγκρισης του sorafenib σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τύπου Child Β και δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν παρόμοια φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Child Α και Β. Κατά συνέπεια, μπορεί να εφαρμοσθεί η χορήγηση του και σε ασθενείς με ηπάτωμα και Child-Pugh σκορ Β με στενή παρακολούθηση για τοξικότητα. Επίσης, υπο-αναλύσεις έχουν δείξει ότι το sorafenib προσφέρει όφελος στην επιβίωση σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χημειοεμβολισμός, καθώς και σε ασθενείς τόσο με υποκείμενη ηπατίτιδα C, όσο και με υποκείμενη αλκοολική κίρρωση.

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. **Sorafenib** 400 mg πρωί και 400 mg βράδυ ημερησίως
2. **Doxorubicin** 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV Κάθε 21 ημέρες
3. **GEMOX\***  
Gemcitabine 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 2, IV  
Κάθε 15 ημέρες
4. **PIAF\***  
Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-4, IV + Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-4, IV+ Ιντερφερόνη Α 5\*10<sup>6</sup> U, ημέρες 1-4, sc  
Κάθε 21 ή 28 ημέρες

*\*Η χημειοθεραπεία έχει μικρή δραστικότητα και πρέπει να χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς για ανακούφιση των συμπτωμάτων.*

**Σημείωση:** Μόνο το Sorafenib και η Ιντερφερόνη έχουν ένδειξη για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Τα Doxorubicin, Gemcitabine, Oxaliplatin, Cisplatin και 5-FU δεν έχουν ένδειξη στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. **Μπορούν να χορηγηθούν μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος ιατρού.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
2. Martin RC, Jarnagin WR. Randomized clinical trials in hepatocellular carcinoma and biliary cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:193, x.
3. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997;8:117.
4. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible meta-analysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:111.
5. Lee YT. Systemic and regional treatment of primary carcinoma of the liver. *Cancer Treat Rev* 1977;4:195.
6. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007;109:1384.
7. Lai CL, Wu PC, Lok AS, et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Br J Cancer* 1989;60:928.
8. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:54–58.
9. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17:389.
10. Falkson G, Lipsitz S, Borden E, et al. Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. *Am J Clin Oncol* 1995;18:287.
11. Farinati F, De MN, Fornasiero A, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1992;37:659.
12. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20:702.
13. Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:218.
14. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 1998;352:17.
15. Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2004;91:1354.
16. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer* 2005;103:749.
17. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:119.
18. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657.
19. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293.
20. Murata K, Shiraki K, Kawakita T, et al. Low-dose chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil or doxorubicin via implanted fusion port for unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:1719.

21. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588.
22. Carr BI, Zajko A, Bron K, et al. Phase II study of Spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S6.
23. Furuse J, Ishii H, Satake M, et al. Pilot study of transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:159.
24. Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. *Hepatogastroenterology* 2002;49:79.
25. Stuart K, Stokes K, Jenkins R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin/ethiodized oil/gelatin powder chemoembolization. *Cancer* 1993;72:3202.
26. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164.
27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734.
28. Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psychooncology* 2004;13:73.
29. Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003;97:1042.
30. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf)  
UpToDate edition 18.1 (March 2010)

## **ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS, GEP-NET)**

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αντιπροσωπεύουν μία ιστολογικά και βιολογικά ετερογενή ομάδα ασυνηθών νεοπλασιών που μπορούν να αναπτυχθούν από τα εξωκρινή νευροενδοκρινή κύτταρα στον πεπτικό σωλήνα το βρογχικό βλεννογόνο ή τα ενδοκρινή κύτταρα στα νησίδια του παγκρέατος. Μπορούν να εκκρίνουν μια πλειάδα από πεπτίδια ή βιολογικώς ενεργές αμίνες. Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο των διαγνωστικών τεχνικών αναγνωρίζονται όλο και περισσότεροι υπότυποι και προκύπτουν νέες θεραπευτικές επιλογές. Ο ιδανικός χειρισμός αυτών των όγκων γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από πολύ-επιστημονικές ομάδες.

Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων ή η καταστροφή τους με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων αποτελεί κοινή πρακτική, όταν μπορεί να εφαρμοστεί, και θεωρείται ότι αυξάνει την επιβίωση των ασθενών.

Η συστηματική θεραπεία των NET καθοδηγείται από το βαθμό διαφοροποίησης των νεοπλασματικών κυττάρων, ο οποίος έχει και ισχυρή προγνωστική αξία. Σε ασθενείς με λειτουργικούς NET, η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί ενδεδειγμένη λύση για την αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου. Πρόσφατα δε, το Octreotide LAR έλαβε επίσημα ένδειξη ως αντινεοπλασματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των NET με εντόπιση στο μέσο έντερο ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας (Μελέτη Promid 15, 17). Η χορήγηση ιντερφερόνης έχει επίσης παρόμοια αποτελέσματα σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών που υποτροπιάζουν μετά τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης.

Η χρήση παραγόντων μοριακής στόχευσης πρόσφατα έχει δώσει θετικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η αναστολή της mTOR με τον παράγοντα Everolimus στα NET του πεπτικού σωλήνα και η χορήγηση του Sunitinib (αναστολέα πολλαπλών υποδοχέων με δράση τυροσινικής κινάσης) σε παγκρεατικά NET έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα. Το everolimus έδειξε όφελος στη θεραπεία ασθενών με χαμηλής και ενδιάμεσης διαφοροποίησης γαστρεντερικούς και παγκρεατικούς NET καθώς και σε πνευμονικούς NET.

Η χημειοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης NET ή μετά από πρώιμη υποτροπή σε καλά διαφοροποιημένα NET και συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμούς πλατινούχου άλατος και ετοποσίδης ή καπεσιταβίνης και τεμοζολομίδης..

Τέλος, η χορήγηση ραδιοσημασμένων (συνήθως με  $^{90}\text{Y}$  ή  $^{177}\text{Lu}$ ) αναλόγων σωματοστατίνης μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να αναστείλει την εξέλιξη της νόσου, ιδίως στους ασθενείς που εμφανίζουν ταχεία πρόσληψη της σωματοστατίνης. Ο ιδανικός χειρισμός αυτών των όγκων γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από πολύ-επιστημονικές ομάδες.

## **A. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1<sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ**

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im, για περιπτώσεις G1, G2, καλής διαφοροποίησης (WHO 2010)

ή

Cisplatin-Etoposide αν G3, χαμηλής διαφοροποίησης

## **B. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ**

Everolimus 10 mg P.O. ημερησίως + Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im, αν G1, G2, καλής διαφοροποίησης (WHO 2010)

ή

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: σε μεταστατικούς όγκους G2 προσθίου εντέρου (foregut)

Streptozocin 500mg/m<sup>2</sup> IV + 5FU 400mg/m<sup>2</sup> IV ή

Streptozocin + Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV ή

Temozolomide 150-200 mg/m<sup>2</sup> P.O. ή

Temozolomide + Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> P.O.

Ανάλογα σωματοστατίνης: Σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας μπορούν να συνδυαστούν με τις παραπάνω θεραπείες σε περιπτώσεις λειτουργικών όγκων (παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου)

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im

ή Λανρεοτίδη LAR 60-120 mg im

ή συνδυασμός αναλόγου σωματοστατίνης με INF -α 5 x 10<sup>6</sup> U sc, αν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με ανάλογο σωματοστατίνης.

## **ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ**

### **A. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1<sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ**

**Χημειοθεραπεία:** (σε περιπτώσεις πολύ υψηλού ηπατικού φορτίου, υψηλού δείκτη Ki-67 ή/και ραγδαίως εξελισσόμενης νόσου).

Streptozocin 500mg/m<sup>2</sup> IV + 5FU 400mg/m<sup>2</sup> IV ή

Streptozocin + Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV ή

Temozolomide 150-200 mg/m<sup>2</sup> P.O. ή

Temozolomide + Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> P.O.



Cisplatin-Etoposide αν G3, χαμηλής διαφοροποίησης

ή

**Everolimus** 10 mg P.O. ημερησίως αν G1, G2, καλής διαφοροποίησης (νέα ταξινόμηση WHO 2010)

## **B. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2<sup>ΗΣ</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ**

### **Χημειοθεραπεία:**

Streptozocin 500mg/m<sup>2</sup> IV + 5FU 400mg/m<sup>2</sup> IV ή

Streptozocin + Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV ή

Temozolomide 150-200 mg/m<sup>2</sup> P.O. ή

Temozolomide + Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> P.O.

ή

**Everolimus** 10 mg P.O. ημερησίως

ή

**Sunitinib** 37.5 mg P.O. ημερησίως

**Ανάλογα σωματοστατίνης:** Σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας μπορούν να συνδυαστούν με τις παραπάνω θεραπείες σε περιπτώσεις λειτουργικών όγκων (παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου ή/και σύνδρομα που συνδέονται με λειτουργικούς pNET όπως ινσουλινώματα, γαστρινώματα, γλουκαγονώματα, VIPώματα κ.ά.)

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im

ή Λανρεοτίδη LAR 60-120 mg im

ή συνδυασμός αναλόγου σωματοστατίνης με INF –α 5 x 10<sup>6</sup> U sc, αν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με ανάλογο σωματοστατίνης.

## **ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **ΒΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- Octreotide LAR (Long-Acting Repeating)

20-60mg im κάθε 4 εβδομάδες

- Larenotide

60-120 mg sc κάθε 4 εβδομάδες

- Ιντερφερόνη-α

5 x 10<sup>6</sup> U sc ημέρες 1,3,5 συνεχώς για 6 εβδομάδες και επί ανταποκρίσεως συνεχώς.

#### **ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΣΤΟΧΕΥΣΗΣ**

- **Everolimus με ή χωρίς Octreotide**

Everolimus 5-10 mg P.O. ημερησίως +/- Octreotide LAR 30 mg κάθε 28 ημέρες

- **Sunitinib (Παγκρεατικά NET)**

37.5 mg P.O. συνεχώς

#### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- **Etoposide-Cisplatin**

Etoposide 130mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1-3 + Cisplatin 45 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 2-3

Ή

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρα 1

Κάθε 4 εβδομάδες

- **Doxorubicin + Streptozocin**

Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1 και 22 + Streptozocin 500mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1-5

Κάθε 6 εβδομάδες

- **5-FU+Streptozocin**

5-FU 400mg/m<sup>2</sup>, IV bolus ημέρες 1 -5 + Streptozocin 500mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1 -5

Κάθε 6 εβδομάδες

**Σημείωση:** Ασθενείς που παρουσιάζουν νεοπλάσματα με νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά (μικροκυτταρικό νεόπλασμα ουροδόχου κύστεως, προστάτου, πρωκτού ή άλλης εντόπισης, καθώς επίσης και καρκίνωμα Merkel) αντιμετωπίζονται πρακτικά με τον ίδιο τρόπο, όπως τα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα του πνεύμονα ή τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του πεπτικού.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):243.
2. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(3):677.
3. Park JG, Kim DW, Hong CW, et al. Germ line mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer: International Society for Gastrointestinal
4. Hereditary Tumours collaborative study. *Clin Cancer Res* 2006;12:3389.
5. Green PH, Rampertab SD. Small bowel carcinoma and coeliac disease. *Gut* 2004;53(5):774.
6. Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):811.
7. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2237.
8. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29.
9. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin North Am* 2003;12(1):231.
10. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg* 2006;141(10):1000
11. Chan JA, Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007 May;12(2):253-70.
12. Chan JA, Kulke MH. Progress in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep*. 2009 May;11(3):193-9.
13. Yao JC, Phan AT, Chang DZ. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26:4311-8.
14. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:69-76.
15. Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study ASCO 2009:Abstr 4508.
16. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No. 127
17. Rinke A, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group Octreotide Controls Growth in Neuroendocrine Midgut Tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4656-4663
18. Arnold et al (2009). *Journal of Clinical Oncology*, 27. 4656-4663.
19. Pavel et al. (2010). ESMO Annual Meeting Announcement
20. Pavel et al. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-12

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2011)
22. ENETS Guidelines (2011)
23. Yao et al. (2011) New England Journal of Medicine, 364. 514-523
24. Raymond et al. (2011) New England Journal of Medicine, 364. 501-513.

## ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο ορθοκολικός καρκίνος (ΟΚΚ) συνεχίζει να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας καθώς ευθύνεται για το 8% όλων των κακοήθων όγκων στους ενήλικες και θεωρείται σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εισαγωγή νεότερων κυτταροτοξικών φαρμάκων (irinotecan και oxaliplatin) έχει επιτύχει σημαντική βελτίωση στη διάμεση επιβίωση. Η θεραπεία μοριακής στόχευσης με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αυξητικού παράγοντα των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων (VEGF; bevacizumab) και έναντι του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFR; Cetuximab, panitumumab) σε συνδυασμό με ΧΜΘ έχει περαιτέρω βελτιώσει τη διάμεση επιβίωση πέρα από των δύο ετών, ενώ αυξάνει και το ποσοστό των ασθενών που δυνητικά μπορούν να ιαθούν μετά από εξαίρεση των μεταστατικών εστιών.

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

#### Ενδείξεις μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας

- i. Στο στάδιο I καμία θεραπεία
- ii. Στο στάδιο II συμπληρωματική χημειοθεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη και oxaliplatin (FOLFOX/XELOX) για 6 μήνες μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (απόφραξη, διάτρηση, όγκος T4, grade 3,  $\leq 12$  λεμφαδένων, διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων). Δυνητικά χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση το 5-FU σε ασθενείς «χαμηλού κινδύνου», για 6 μήνες. Οι ασθενείς «χαμηλού κινδύνου» που ωφελούνται κυρίως από επικουρική θεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη είναι αυτοί που **δεν** εμφανίζουν στον όγκο μικροδορυφορική αστάθεια (είναι δηλαδή microsatellite stable, MSS). Επομένως, θεωρείται αναγκαία η διενέργεια αυτού του τεστ σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Για ηλικιωμένους ασθενείς  $>70$  ετών το όφελος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενο.
- iii. Στο στάδιο III συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε όλους τους ασθενείς, αν δεν υπάρχει αντένδειξη, με σχήματα που συμπεριλαμβάνουν φλουοροπυριμιδίνη και Oxaliplatin (XELOX ή FOLFOX) για 6 μήνες.

## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 1. XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ, ημέρες 1-14, PO

Κάθε 21 ημέρες, 8 κύκλοι

## 2. FOLFOX-4

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV+ Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από:

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως:
- 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι

## 3. Τροποποιημένο FOLFOX-6

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus, και ακολούθως:
- 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> σε έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι

## 4. FLOX

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 15, 29, IV + Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin

Κάθε 8 εβδομάδες, 3 κύκλοι

## 5. Σχήμα Mayo

5-FU bolus 425 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5 + Leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5

Κάθε 28 ημέρες, 6 κύκλοι

## 6. Σχήμα Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, bolus, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση στη μέση της έγχυσης της Leucovorin

Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων, 3 κύκλοι

## 7. Σχήμα De Gramont

Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,2 bolus, και ακολούθως:

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 μέρες, 12 κύκλοι

8. Capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO

(απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε περιπτώσεις έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min).

Κάθε 21 μέρες, 8 κύκλοι

**Σημείωση 1:** Τα σχήματα με συνεχόμενη έγχυση του 5-FU είναι λιγότερο τοξικά (ιδιαίτερα σε γυναίκες και ηλικιωμένους) και πιθανόν περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τα σχήματα σε bolus έγχυση του 5-FU.

**Σημείωση 2:** Τα σχήματα που περιλαμβάνουν oxaliplatin έχουν αποδεδειγμένο όφελος στο ελεύθερο νόσου διάστημα και στην επιβίωση σε ασθενείς σταδίου III. Επίσης, σε ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου, βελτιώνουν το ελεύθερο νόσου διάστημα. Τέλος, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην παρακολούθηση της τοξικότητας της Oxaliplatin.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ

Τις τελευταίες δεκαετίες οι εξελίξεις στους τομείς της χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Παλαιότερα τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν ιδιαίτερα υψηλά και κυμαίνονταν από 10% περίπου σε στάδια T1-2N0, 15-35% σε στάδιο T3N0 και 45-60% σε στάδια T3-4N1-2. Με την εφαρμογή της ολικής μεσο-ορθικής εκτομής τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν μειωθεί κάτω από 10%. Εντούτοις, η χειρουργική και ογκολογική διαχείριση αυτών των ασθενών ποικίλλει αναλόγως το στάδιο και τη θέση του όγκου στο ορθό. Για τους ασθενείς με μικρούς καρκίνους του ορθού που είναι περιορισμένοι στον εντερικό τοίχωμα (T1 ή T2) και θέση που επιτρέπει τη διατήρηση του σφικτήρα, η τοπική θεραπεία με την τεχνική της εκτομής του μεσοορθού μπορεί να προσφέρει ικανοποιητικότερα ποσοστά ελέγχου και επιβίωσης, συντηρώντας τη λειτουργία του σφικτήρα. Για τους ασθενείς με μεγαλύτερους όγκους (T3, T4) ή όγκους που εντοπίζονται εγγύς του πρωκτικού δακτυλίου, η προεγχειρητική (εισαγωγική-neoadjuvant) ακτινοβολία (RT) ή χημειοακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για να οδηγήσει σε σμίκρυνση του πρωτοπαθούς όγκου σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η φυσιολογική λειτουργία του σφικτήρα. Παρ' όλα αυτά, απομακρυσμένες μεταστάσεις εξακολουθούν να παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου και περισσότερο αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να ανευρεθούν.

### **Ενδείξεις μετεγχειρητικής συμπληρωματικής χημειοακτινοθεραπείας: σε όλους τους ασθενείς σταδίων II-III**

Σε συμπληρωματική θεραπεία θα πρέπει να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς με T3 ή T4 όγκους του ορθού ή με θετικούς επιχώριους λεμφαδένες. Αποδεκτή συμπληρωματική θεραπεία

μετεγχειρητικώς αποτελεί η συνεχής χορήγηση φθοριοπυριμιδινών ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία στην πύελο (45-55Gy) και στη συνέχεια συμπληρωματική χημειοθεραπεία για 4 μήνες.

### **ΣΧΗΜΑΤΑ ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

1. Αρχικά, δύο κύκλοι 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus τις ημέρες 1-5 και 29-33. Στη συνέχεια, συνδυασμένη χορήγηση ακτινοθεραπείας και συνεχούς έγχυσης 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για τις 5-6 εβδομάδες που θα διαρκέσει η ακτινοθεραπεία (έναρξη ημέρα 64).
2. Χορήγηση 5-FU 325 mg/m<sup>2</sup> σε συνεχή έγχυση τις ημέρες 1-5 και 29-33 ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.
3. Capecitabine σε δόση 825mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ καθημερινά 5 ημέρες την εβδομάδα, σε όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Σχήματα χημειοθεραπείας μετά τη συμπλήρωση της χημειοακτινοθεραπείας.

Ακολουθείται η ίδια στρατηγική με αυτή του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου III ή «υψηλού ρίσκου» σταδίου II θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με σχήμα με βάση Oxaliplatin (XELOX ή FOLFOX) για 4 μήνες μετά το πέρας της χημειοακτινοθεραπείας. Στους ασθενείς με νόσο σταδίου II «χαμηλού κινδύνου» μπορεί να χορηγηθεί συμπληρωματική χημειοθεραπεία με βάση το 5-FU για 4 μήνες ή μπορεί να προτιμηθεί απλώς η παρακολούθηση, ανάλογα και με την ύπαρξη ή όχι μικροδορυφορικής αστάθειας στον όγκο. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι αυτά που περιγράφονται παραπάνω στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

### **ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία προτιμάται στις περισσότερες ομάδες ασθενών με όγκους του ορθού, δεδομένου ότι με αυτή μειώνεται σημαντικά το ποσοστό των τοπικών υποτροπών, επιτυγχάνονται σαφώς μεγαλύτερα ποσοστά παθολογοανατομικής πλήρους ύφεσης και διατήρησης του σφιγκτήρα. Δεν είναι επιβεβαιωμένο ότι η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία βελτιώνει την ολική επιβίωση έναντι της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας.

Η απόλυτη ένδειξη της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας είναι η ύπαρξη όγκου T3 και T4 και οι σχετικές ενδείξεις της είναι η παρουσία κλινικώς θετικών λεμφαδένων κλινικά ενώ οι όγκοι του κατώτερου τριτημορίου του ορθού και η επέκταση του όγκου στο μεσοορθό.

Περιγράφονται πολλά πρωτόκολλα προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας.

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο και καλά μελετημένο είναι: ακτινοθεραπεία 50.4 Gy (45 Gy+boost) σε 6 εβδομάδες (1,8 Gy/ημέρα) μαζί με συνεχή έγχυση 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα και ακολούθως 6-12 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας χειρουργική επέμβαση.

Εναλλακτικά, αν δεν υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς έγχυσης 5-FU χορηγείται:



- 5-FU σε 24ώρη IV έγχυση 1000mg/m<sup>2</sup>, για 5 ημέρες την 1<sup>η</sup> και την 5<sup>η</sup> εβδομάδα της ακτινοθεραπείας, ή
- Capecitabine σε δόση 825mg/m<sup>2</sup>, πρωί-βράδυ, καθημερινά για 5 μέρες την εβδομάδα, PO

Μετά την επέμβαση ακολουθούν 4 μήνες συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με τα σχήματα που χρησιμοποιούνται στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου (βλέπε παραπάνω), με ή χωρίς Oxaliplatin.

Σε περίπτωση καθυστέρησης έναρξης της ακτινοθεραπείας συνήθως πρακτική των κέντρων που εξειδικεύονται στην αντιμετώπιση αυτών των όγκων είναι η χορήγηση 1-2 κύκλων μόνο χημειοθεραπείας.

**Σημείωση:** Ο καρκίνος του ορθού απαιτεί, περισσότερο ίσως από κάθε συμπαγή νεοπλασία, τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων και το σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής ΠΡΙΝ από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας στον ασθενή. Σε μία πρόσφατη μελέτη από τη Μεγ. Βρετανία δείχθηκε ότι όταν η θεραπεία των ασθενών με χειρουργήσιμο καρκίνο του ορθού σχεδιάστηκε στα πλαίσια ογκολογικού συμβουλίου το ποσοστό διηθημένων χειρουργικών ορίων ήταν 1% ενώ σε αυτούς που αντιμετωπίστηκαν με απόφαση ενός μόνο ιατρού ήταν > 60%.

## ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 1<sup>ης</sup> ΓΡΑΜΜΗΣ

#### Μονοθεραπεία με φλουροπυριμιδίνες

##### 1. Σχήμα Roswell Park (1<sup>ης</sup> γραμμής)

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, bolus , ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin

Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

##### 2. Σχήμα De Gramont (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)

Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1,2 bolus και ακολούθως:

5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> , ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

3. Capecitabine (1<sup>ης</sup> γραμμής)  
1250 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO  
Κάθε 21 ημέρες
4. Σχήμα AIO (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2.600 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών  
Κάθε 7 εβδομάδες
5. Ισπανικό Σχήμα Έγχυσης TTD (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)  
5-FU 3500 mg/m<sup>2</sup>, ανά εβδομάδα σε IV έγχυση 48 ωρών
6. Irinotecan 350 mg/m<sup>2</sup> (διάσωσης, ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)
7. UFT (διάσωσης, ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)
8. UFT 100 mg/m<sup>2</sup>, για 28 μέρες, πρωί-μεσημέρι-βράδυ + Leucovorin 30 mg/m<sup>2</sup>, για 28 ημέρες πρωί-μεσημέρι-βράδυ, PO  
Κάθε 35 ημέρες

### **Συνδυασμένη Χημειοθεραπεία**

1. FOLFOX-4 (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, μέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως:
  - 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρώνΚάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι
2. FOLFOX-6 (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, μέρα 1, IV bolus και ακολούθως:
  - 5-FU 2400-3000 mg/m<sup>2</sup> σε έγχυση 46 ωρώνΚάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι

3. Τροποποιημένο FOLFOX-6 (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως:
  - 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> σε έγχυση 46 ωρώνΚάθε 15 ημέρες, 12 κύκλοι
  
4. FOLFOX-7 (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως:
  - 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 46 ωρώνΚάθε 15 ημέρες
  
5. Τροποποιημένο FOLFOX-7 (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 3000 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 46 ωρώνΚάθε 15 ημέρες
  
6. Τροποποιημένο FOLFIRI (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως:
  - 5-FU 2400-3000 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 46 ωρώνΚάθε 15 ημέρες
  
7. FOLFIRI (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)  
Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
  - 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως:
  - 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρώνΚάθε 15 ημέρες

8. FOLFOXIRI-GONO (1<sup>ης</sup> γραμμής)

Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

- 5-FU 3200 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 48 ωρών  
Κάθε 15 ημέρες

9. FOLFOXIRI-HORG (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης)

Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 65 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από:

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1,2 IV bolus και ακολούθως:
- 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών  
Κάθε 15 ημέρες

10. FOLFIRINOX ACCORD (1<sup>ης</sup> γραμμής)

Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

- 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως
- 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση 48 ωρών  
Κάθε 15 ημέρες

11. XELOX (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)

Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ, ημέρες 1-14, PO

Κάθε 21 ημέρες, 8 κύκλοι

12. XELIRI (1<sup>ης</sup> γραμμής)

Irinotecan 210 mg/m<sup>2</sup>, IV + Capecitabine 850 mg/m<sup>2</sup> πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

13. IROX (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, IV + Irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες

14. IRINOX (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης ≥ 2<sup>ης</sup> γραμμής)

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, IV + Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 15 ημέρες

15. AIO + IRI (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)

(1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)

Irinotecan 80 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 + Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2.600 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 8 εβδομάδες

16. OCF (1<sup>ης</sup> γραμμής ή διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)

Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 1, 15 + Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρες 8, 22 + Leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8, 15, 22, σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 1.750 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, 15, 22, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 6 εβδομάδες

17. CM (διάσωσης  $\geq$  2<sup>ης</sup> γραμμής)

Capecitabine 2000 -2500 mg/m<sup>2</sup>, po, ημέρες 1- 14 + Mytomycin-C 7 mg/m<sup>2</sup>, IV, κάθε 6 εβδομάδες (κάθε 2<sup>ο</sup> κύκλο)

Κάθε 3 εβδομάδες

## ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Bevacizumab:

5mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί σε συνδυασμό με μονοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με τα σχήματα:

- Rosswel Park
- De Grammot
- Capecitabine
- AIO
- TTD

Μπορεί να χορηγηθεί με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1<sup>ης</sup> γραμμής.

Σε επιλεγμένους ασθενείς με περιορισμένη νόσο στο ήπαρ και υποψήφιους για μεταστασεκτομή μπορεί να συγχρηγηθεί με FOLFOXIRI.

Μπορεί να χορηγηθεί με όλα τα σχήματα 2<sup>ης</sup> γραμμής. Σε συνδυασμό με Oxaliplatin η δόση των 10mg/kg είναι η συνιστώμενη στη 2<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας με βάση τη βιβλιογραφία.

## 2. Aflibercept

4mg/kg σε IV έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με FOLFIRI

## 3. Cetuximab:

Σε ασθενείς με μη-μεταλλαγμένο ογκογονίδιο K-RAS στον όγκο ως θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής μαζί με τα σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας:

250 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως (πρώτη εβδομάδα δόση φόρτισης με 400mg/m<sup>2</sup>) ή 500 mg/m<sup>2</sup>

ανά 2 εβδομάδες

Σε συνδυασμό με FOLFOXIRI συνίσταται μόνο σε ασθενείς με μεταστατική νόσο στο ήπαρ οι οποίοι είναι υποψήφιοι για θεραπευτική εξαίρεσή της.

Ως θεραπεία ≥ 2<sup>ης</sup> συνίσταται με τα σχήματα:

- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- XELOX και
- Με Irinotecan

Συνίσταται επίσης ως μονοθεραπεία στην 3<sup>η</sup> γραμμή.

## 4. Panitumumab:

σε δόση 6 mg/kg ανά 2 εβδομάδες

Έχει εγκριθεί ως μονοθεραπεία στην 3<sup>η</sup> γραμμή, σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ογκονίδιο K-RAS.

**Σημείωση 1:** Ως σχήμα 1<sup>ης</sup> γραμμής προτιμάται κάποιο με oxaliplatin ή irinotecan.

**Σημείωση 2:** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την δραστικότητα ή μη των αντι-EGFR αντισωμάτων (cetuximab και panitumumab) σε ασθενείς με μεταλλαγμένο B-Raf. Ως εκ τούτου, έλεγχος B-Raf πρέπει να γίνεται μόνο στα πλαίσια κλινικών ή μεταφραστικών μελετών.

**Σημείωση 3:** Η συνδυασμένη χορήγηση bevacizumab και αντι-EGFR θεραπείας δεν βελτίωσε τα αποτελέσματα και ως εκ τούτου δεν συνιστάται.

**Σημείωση 4:** Το σχήμα FOLFOXIRI σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση και δυνητικά υποψήφιους για μεταστατεκτομή, μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά επιτυχών μεταστατεκτομών αλλά θα πρέπει να είναι κανείς πολύ προσεκτικός με την αυξημένη πιθανότητα τοξικότητας.

**Σημείωση 5:** Το bevacizumab και το cetuximab στη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής έχουν πάρει έγκριση για χορήγηση μέχρι προόδου της νόσου.

**Σημείωση 6:** Πρόσφατα δεδομένα (CORRECT trial) έχουν δείξει ότι το regorafenib, ένας νέος αναστολέας πολλαπλών κινασών με εντιαγγειογενετική προσφέρει παράταση επιβίωσης σε ασθενείς με προθεραπευμένο καρκίνο του παχέος εντέρου. Αναμένεται η χορήγηση έγκρισης από FDA και EMA.

**Σημείωση 7:** Το aflibercept έχει λάβει έγκριση από τον FDA και τον EMA σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη/ 5-φθοριοουρακίλη/ φολινικό οξύ) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (mCRC) των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική ή έχει εξελιχθεί μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιέχει οξαλιπλατίνη.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allegram CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal cancer to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy.
2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1626–1634.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343.
4. André T, Boni C, Navarro M, Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-16
5. Arkenau, HT Schmoll, H, Kubicka, S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): Results of the safety and efficacy analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 247s
6. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA4008)
7. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer*. 2007;96(3):439-44.
8. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, et al. A phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer'. *Br J Cancer*. 2006;94(1):69-73.
9. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. ASCO Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408.
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de BF, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P (2008) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5): 663–671
11. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114.
13. Bountouroglou N, Ziras N, Sarris G, et al. The RACOX phase I study: radiation (RA), capecitabine © and oxaliplatin (OX) as adjuvant treatment of stage II and III rectal cancer. *J BUON* 2004;9(4):383-90.
14. Cassidy J, Clark S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
15. Cassidy J, Scheithauere W, McKendrick J, et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Efficacy results of a phase III trial(abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:247s (abstract 3509).
16. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (Capecitabine plus Oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectaql cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2084



17. Cassidy, J, Twelves, C, Van Cutsem, E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13:566.
18. Ceelen, WP, Van Nieuwenhove, Y, Fierens, K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006041.
19. Chung, KY, Shia, J, Kemeny, NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803
20. Colucci, G, Gebbia, V, Paoletti, G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
21. Colucci, G, Maiello, E, Gebbia, V, et al. Preliminary results of a randomized multicenter trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM) comparing FOLFIRI vs FOLFOX in advanced colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:255a.
22. Craven, I, Crellin, A, Cooper, R, et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97:1333.
23. Cunningham, D, Humblet, Y, Siena, S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337.
24. de Gramont, A, Figer, A, Seymour, M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938.
25. Di Nicolantonio, F, Martini, M, Molinari, F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:5705.
26. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert JL (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *J Clin Oncol* 2010 vol. 28;31 4697-4705
27. Dunst, J, Reese, T, Hoff, P, et al. Capecitabine combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 277a.
28. Figueredo, A, Charrette, ML, Maroun, J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395.
29. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4007)
30. Gerard, J, Bonnetain, F, Conroy, T, et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:247s.
31. Giantonio, BJ, Catalano, PJ, Meropol, NJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1s.
32. Gill, S, Loprinzi, CL, Sargent, DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797.
33. Goldberg, RM, Sargent, DJ, Morton, RF, et al. A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23.

34. Gray, RG, Barnwell, J, Hills, R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal cancer patients (abstracts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 246a.
35. Grothey, A, Sargent, D, Goldberg, RM, Schmoll, HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209.
36. Grothey, A, Sugrue, MM, Purdie, DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26:5326.
37. Guillem, JG, Diaz-Gonzalez, JA, Minsky, BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26:368.
38. Hecht, JR, Mitchell, E, Chidiac, T, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:672.
39. Hennig, IM, Naik, JD, Brown, S, et al. Severe sequence-specific toxicity when capecitabine is given after Fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 2008; 26:3411.
40. Hochster, HS, Hart, LL, Ramanathan, RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
41. Hochster, HS, Welles, L, Hart, L, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 2 Studies (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:254a
42. Hurwitz, H, Fehrenbacher, L, Novotny, W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335.
43. Jin J, Li YX, Wang JW, et al. Phase I study of oxaliplatin in combination with capecitabine and radiotherapy as postoperative treatment for stage II and III rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):671-7.
44. Karapetis, CS, Khambata-Ford, S, Jonker, DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757.
45. Kim, J, Kim, J, Cho, M, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:403
46. Kim, JC, Kim, TW, Kim, JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 346
47. C. Kohne, L. Mineur, R. Greil, H. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr. No 414.
48. Koopman, M, Antonini, NF, Douma, J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135.
49. Kuebler, JP, Wieand, HS, O'Connell, MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198.
50. Lee, JH, Lee, JH, Ahn, JH, et al. Randomised trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20:1751.

51. Lenz, HJ, Van Cutsem, E, Khambata-Ford, S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24:4914.
52. Martenson, JA Jr, Willet CG, Sargent, DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22:3277.
53. Merkel, S, Wein, A, Gunther, K, Papadopoulos, T. High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1435.
54. Minsky, BD. Adjuvant management of rectal cancer: the more we learn, the less we know. *J Clin Oncol* 2007; 25:4339.
55. Nagtegaal, ID, Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
56. National comprehensive Cancer network (NCCN) version 3.2010 guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf)
57. Patt, YZ, Leibmann, J, Diamandidis, D, et al. Capecitabine plus irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Final safety findings from a phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:271a.
58. Peeters M, Price T-J, Cervantes A et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010,28; 31: 4706-4713
59. Quah, HM, Chou, JF, Gonen, M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
60. Rödel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1081-6.
61. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):110-7.
62. Saltz, LB, Clarke, S, Diaz-Rubio, E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013.
63. Saltz, LB, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905.
64. Saltz, LB, Lenz, HJ, Kindler, HL, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4557.
65. Saltz, LB, Niedzwicki, D, Hoillis, D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus fluorouracil/leucovorin alone in stage III colon cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 :246a
66. Sastre, J, Massuti, B, Tabernero, JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer 9abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 252s.
67. Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.

68. Sauer, R, et al. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94) (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:S124.
69. Schalhorn, A, Ludwig, F, Quietzsch, D, et al. Phase III Trial of Irinotecan Plus Oxaliplatin (IROX) Versus Irinotecan Plus 5-FU/Folinic Acid (FOLFIRI) as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (CRC): The FIRE-Trial (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 250s
70. Smalley, SR, Benedetti, J, Williamson, S, et al. Intergroup 0144-phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU+leucovorin+ levamisole before and after XRT+bolus 5-FU+LV (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:251a.
71. Smith, RE, Colangelo, L, Wieand, HS, et al. Randomised trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10 year results of NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1128.
72. Sobrero, AF, Maurel, J, Fehrenbacher, L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311.
73. Souglakos, J, Androulakis, N, Syrigos, K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798.
74. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, Silver J, Ogino S, Hooshmand S, Kwak E, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:465–472.
75. Souglakos, J, Mavroudis, D, Kakolyris, S, et al. Triplet Combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2651.
76. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study *J Clin Oncol*. 2010;28:3191-8.
77. Tol, J, Koopman, M, Cats, A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:563.
78. Tournigand, C, Andre, T, Achille, E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomised GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229.
79. Twelves, C, Wong, A, Nowacki, MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696.
80. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
81. Van Cutsem, E, Peeters, M, Siena, S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658.
82. Van Cutsem, E, Twelves, C, Cassidy, J, Allman, D. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097.
83. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.

84. Venook, A, Niedzwicki, D, Hollis, d, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:148s
85. Wolmark, N, Rockett, H, Fisher, B, et al. The benefit of Leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol c-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879.
86. Wolmark, N, Wieand, S, Kuebler, JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV and oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1092s.
87. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57(3):168-85.
88. Ychou, M, Raoul, JL, Douillard, JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 +CPT-11 versus LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802 trial) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:246s.
89. Van Cutsem E., Taberero J., et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an Oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncology* October 1, 2012, Vol. 30, No 28, pp 3499-3506.

## ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΩΚΤΟΥ

Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στην πρωκτική περιοχή είναι κατά 80% πλακώδους ιστολογίας. Η επιμόλυνση από τον HPV θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας ενώ υπάρχει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι μικρές βλάβες εξαιρούνται χειρουργικά ενώ μεγαλύτερες μπορεί να ιαθούν πλήρως με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Από τη δεκαετία του 1970, η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία θεωρείται ως η βέλτιστη επιλογή, καθώς οδηγεί σε πλήρη ύφεση ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών και διασώζει το σφικτήρα. Αυξανόμενες δόσεις ακτινοθεραπείας και περισσότερο εντατικοποιημένα σχήματα βρίσκονται υπό δοκιμή. Σε περίπτωση αποτυχίας παθολογο-ανατομικής πλήρους υφέσεως ή τοπικής υποτροπής επιχειρείται χειρουργείο διάσωσης (κοιλιοπερινεϊκή εκτομή).

Στις σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης μεταστατικής νόσου οι ασθενείς θεραπεύονται με σχήματα με βάση το 5-FU, συνήθως παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.

Τα αδενοκαρκινώματα του πρωκτού αντιμετωπίζονται όπως τα αντίστοιχα του ορθού.

## ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- 5-FU + Mitomycin-C

5-FU 750-1000 mg/m<sup>2</sup>, IV συνεχώς ημέρες 1- 4 κάθε 4 εβδομάδες + Mytomycin-C 10-15 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία 45Gy (1.8 Gy/dx5/εβδομάδα) και boost 15-20Gy μετά από διακοπή 6 εβδομάδων

Ή

- Πρώτη χορήγηση 5-FU + Mitomycin-C

5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>, IV συνεχώς ημέρες 1- 26 + Mytomycin-C 10 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία 36Gy (σε 20 κλάσματα) σε διάρκεια 26 ημερών

Διακοπή 16 ημερών

- Δεύτερη χορήγηση 5-FU + Mitomycin-C

5-FU 200 mg/m<sup>2</sup>, IV συνεχώς ημέρες 1- 17 + Mytomycin-C 10 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία 23.4Gy σε 13 κλάσματα σε διάρκεια 17 ημερών

## Χημειοθεραπεία Διάσωσης

FUP

5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>, IV συνεχώς ημέρες 1- 5 + Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, IV, ημέρα 2

Κάθε 4 εβδομάδες

Επίσης, τα σχήματα που χρησιμοποιούνται στο μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berry JM, Palefsky JM. A review of human papillomavirus vaccines: from basic science to clinical trials. *Front Bioscience* 2003;8:S333.
2. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, et al. A trial of SGN-00101(HspE7) to treat high grade and intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals, *AIDS* 2006;20:1151.
3. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1320.
4. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, et al. Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999;85:1686.
5. Martenson JA, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993;71:1736.
6. Otim-Oyet D, Ford H, Fisher C, et al. Radical radiotherapy for carcinoma of the anal canal. *Clin Oncol* 1990;2:84.
7. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, et al. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1830.
8. Hu K, Minsky BD, Cohen AM, et al. 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treatment with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. *J Surg Oncol* 1999;70:71.
9. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354.
10. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet* 1996;348:1049.
11. Flam M, John M, Pajak TF, et al. The role of mitomycin C in combination with 5-fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527.
12. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Intergroup RTOG 9811 Phase III Comparison of chemoradiation with 5FU and Mitomycin vs. 5Fu and cisplatin for anal canal carcinoma: impact on disease-free, overall and colostomy-free survival. *Proc Am Soc Ther Rad Oncol, Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;(Suppl):S24.
13. Flam M. Author update. In: Mayer RJ, ed. *Highlights of clinical gastrointestinal cancer research. Classic Papers and Current Comments* 1999;3:539.
14. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose acceleration in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 9208. *Cancer J Sci Am* 1996;2:205.
15. John M, Pajak T, Krieg R, et al. Dose escalation without split-course chemoradiation for anal cancer: results of a Phase II RTOG study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(Suppl 2):203.
16. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, et al. Initial results of a phase II trial of radiation therapy, 5-fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:745.
17. Brunet R, Becouarn Y, Pigneux J, et al. Cisplatin et fluorouracile en chimiothérapie neoadjuvante des carcinomas épidermoïdes du canal anal. *Lyon Chirurgical* 1990;87:77.
18. Peiffert D, Giovanni M, Ducreux M, et al. High dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous cell anal canal cancer: final results of a Phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:397.

19. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 2003;97:1195.



## 9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασματική νόσο στους άντρες με ετήσια επίπτωση 200/100.000 αντρών. Ο προληπτικός έλεγχος με τη μέτρηση του PSA που ξεκίνησε τα τελευταία 20 χρόνια οδήγησε στην πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος πιθανότατα είχε ως αποτέλεσμα και την υπερδιάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αφού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης του και μόνο το 10-15% αποβιώνει από αίτια που σχετίζονται με τη νόσο.

Η χημειοθεραπεία χορηγείται μόνο σε ευνοχοάντοχο, μεταστατικό καρκίνο προστάτη. Ο καρκίνος του προστάτη χαρακτηρίζεται ως ευνοχοάντοχος, μόνο όταν υπάρχει βιοχημική ένδειξη πως είχε επιτευχθεί ο ανδρογονικός αποκλεισμός.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV + Prednisolone 5mg δις/ημέρα, επί 5 ημέρες (για όλη τη διάρκεια του κύκλου), PO  
Κάθε 21 ημέρες
2. Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 1), IV + Estramustin 560-840 (2-3 tablets) mg/ημέρα (ημέρες 1-5), PO  
Κάθε 21 ημέρες
3. Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup>, IV + Prednisolone 5mg δις/ημέρα, επί 5 ημέρες, PO  
Κάθε 21 ημέρες
4. Vinorelbine 25-30mg/m<sup>2</sup> IV ή 60-80 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, PO + Prednisolone 5mg δις/ημέρα, PO  
Κάθε 21 ημέρες
5. Carbazitaxel, 25mg/m<sup>2</sup>, IV + Prednisone ή Prednisolone 10mg/ημέρα (καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας), ως θεραπεία 2ης γραμμής μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιείχε docetaxel.  
Κάθε 21 ημέρες
6. Abiraterone, 1000mg/d πρό φαγητού σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη 5mg/d, ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

**Σημείωση 1:** Η χημειοθεραπεία να δίδεται μόνο σε ευνοχάντοχους καρκίνους προστάτη. Υπ' αυτήν την έννοια ορμονοθεραπείες 2<sup>ης</sup> γραμμής, αλλαγή-απόσυρση αντιανδρογόνων, κετοκοναζόλη, κορτικοστεροειδή, καλό είναι να χορηγούνται στους ασθενείς πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

**Σημείωση 2:** Τα GnRH ανάλογα θα πρέπει να συνεχίζονται μαζί με τη χημειοθεραπεία (τα επίπεδα τεστοστερόνης να είναι <50 ng/ml). Η χορήγηση αντιανδρογόνων θα πρέπει να έχει διακοπεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

**Σημείωση 3:** Η έναρξη της χημειοθεραπείας είναι προτιμότερο να ξεκινά με τη διάγνωση ορμονοαντοχής με ταυτόχρονες μικρομεταστάσεις χωρίς απαραίτητα την αναμονή εμφάνισης συμπτωμάτων.

**Σημείωση 4:** Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις συστήνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος (4 mg/3-4 εβδομάδες) ή του μονοκλωνικού anti-RANKL αντισώματος Denosumab (120mg/4 εβδομάδες) ως θεραπεία των οστικών μεταστάσεων.

**Σημείωση 5:** Σε νεοπλάσματα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση και χαμηλό PSA χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

**Σημείωση 6:** Σε ασθενείς με οστεοπόρωση λόγω ορμονικής θεραπείας, μπορεί να χορηγείται προφυλακτικά το (Denosumab (60mg ΥΔ κάθε 6 μήνες) (18).

**Σημείωση 7:** Προσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η χορήγηση abiraterone σαν θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε ορμονο-άντοχο καρκίνο του προστάτου συνδυάζεται με όφελος επιβίωσης και αναμένεται σύντομα ή έγκρισή της από τους Ρυθμιστικούς οργανισμούς (FDA, EMA).

**Σημείωση 8:** Η μελέτη AFFIRM, σε ασθενείς με ορμονο-άντοχο καρκίνο του προστάτου που έχουν παρουσιάσει πρόοδο της νόσου μετά από χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με docetaxel, έδειξε ότι η χορήγηση της Enzalutamide, ενός αναστολέα των ανδρογόνων σε πολλαπλά επίπεδα, προσφέρει όφελος επιβίωσης. Το φάρμακο εγκρίθηκε από τον FDA και αναμένεται η έγκρισή του από τον EMEA.

## ΦΑΡΜΑΚΑ-ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα έχουν πάρει επίσημη έγκριση για τη νόσο:

1. **Δοσεταξέλη** (Docetaxel)
2. **Εστραμουστίνη** (Estramustin)
3. **Μιτοξανδρόνη** (Mitoxantrone)
4. **Βινορελμπίνη** (Vinorelbine)
5. **Cabazitaxel** (Jevtana)
6. **Αμπιρατερόνη** (Zytiga)
7. **Denosumab** (XGEVA/ Prolia)

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

### 1. Enzalutamide

(MDV3100)

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomized phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1613
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> ed. Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p. 310.
3. Eisenberger MA, De Wit R, Berry W, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 2a.
4. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jun 9. [Epub ahead of print]
6. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5261-8.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf)
8. Oh, WK, Manola, J, Babic, V, et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006; 67:1235.
9. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ;351(15):1513-20.
10. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
11. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972.
12. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025.
13. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382
14. Steineck G, Reuter V, Kelly WK, et al. Cytotoxic treatment of aggressive prostate tumors with or without neuroendocrine elements. *Acta Oncol* 2002; 41: 668.
15. Tannock IF, de Wit, R, Berry, WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502.
16. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098.
17. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, Kubota, Y. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. *Urology* 2001; 58: 994.
18. Smith MR et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 745-55

19. Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E et al: Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology*. 2011 Mar;77(3):682-7. Epub 2011 Jan 22.
20. Johann Sebastian de Bono et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, for the TROPIC Investigators, *Lancet* 2010; 376: 1147–54
21. Omlin A, de Bono JS: Therapeutic Options for Advanced Prostate Cancer: 2011 Update. *Curr Urol Rep*. 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]
22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
23. Karim Fizuzi et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. Epub 2011 Feb 25.

## 10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ

Ο καρκίνος του όρχεως εμφανίζεται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες και έχει πολύ καλύτερη πρόγνωση από όλους τους άλλους όγκους που αναπτύσσονται στα άτομα αυτής της ηλικίας. Η πολύ καλή πρόγνωση και επιβίωση αυτών των ασθενών οφείλεται κυρίως στην εξέλιξη και δραστηριότητα της χημειοθεραπείας. Κλασικός χημειοθεραπευτικός συνδυασμός που χορηγείται στον καρκίνο του όρχεως είναι το σχήμα BEP (Cisplatin, Etoposide και Bleomycin) ενώ στο σεμίνωμα χρησιμοποιείται και η Carboplatin.

Για τους ασθενείς με καρκίνο του όρχεως που θα χρειαστεί να λάβουν επιπλέον χημειοθεραπεία πέραν του σχήματος BEP, δραστικά και δοκιμασμένα φάρμακα σε διάφορους συνδυασμούς είναι: η Ifosfamide, η Paclitaxel και η Gemcitabine αλλά και η Irinotecan και η Oxaliplatin. Γενικά, στη συγκεκριμένη νόσο είναι τόσο σπάνια και αναγκαία η χορήγηση άλλων πέραν του BEP φαρμάκων που κάθε τέτοιο φάρμακο πρέπει να χορηγείται άμεσα μετά από αίτημα του ειδικού ιατρού.

### **ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ**

#### 1. **BEP**

Bleomycin 30 mg, ημέρες 1, 8, 15, iv

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Κάθε 21 ημέρες

#### 2. **EP**

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Κάθε 21 ημέρες

#### 3. **VIP (PEI)**

Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Ifosfamide 1,2 gr/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv + Mesna

Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Κάθε 21 ημέρες

#### 4. **VeIP**

Vinblastine 0,11 mg/kg , ημέρες 1-2, iv

Ifosfamide 1,2 gr/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv + Mesna

Cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, iv

Κάθε 21 ημέρες

#### 5. **TIP**

Paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, 24ωρη iv έγχυση

Ifosfamide 1,5 gr/m<sup>2</sup>, ημέρες 2-5, iv + Mesna

Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 2-5, iv

Κάθε 21 ημέρες

### **ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ**

#### 1. **GemOx**

Gemcitabine-Oxaliplatin

#### 2. **PG**

Paclitaxel-Gemcitabine

#### 3. **GPO**

Gemcitabine-Paclitaxel-Oxaliplatin

#### **Σημείωση 1:** Στο σεμίνωμα σταδίου I:

- η εντατική παρακολούθηση είναι αποδεκτή για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (όγκος <4cm, χωρίς διήθηση λεμφαγγείων-αγγείων ή αλλήρειου δικτύου και ηλικία >30 ετών).
- μετεγχειρητικά, οι ασθενείς σταδίου I μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία ή σε 2 κύκλους Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> ή σε 1 κύκλο Carboplatin AUC-7 (οι επιλογές θεωρούνται ίδιας θεραπευτικής αξίας). Απαιτείται ενημέρωση και συζήτηση με τον ασθενή.
- στα σπερματοκυτταρικά σεμινώματα δεν χρειάζεται καμία συμπληρωματική θεραπεία.

**Σημείωση 2:** Ασθενείς με μη σεμινωμάτωσης όγκους σταδίου I θεωρούνται υψηλού κινδύνου αυτοί με λεμφαγγειακή διήθηση ή ποσοστό εμβρυικού καρκινώματος πάνω από 30-50%. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται προφυλακτικά 2 κύκλοι BEP.

**Σημείωση 3:** Σε εξειδικευμένα κέντρα κυρίως των Η.Π.Α, σε μη σεμινωμάτωσης όγκους σταδίων I-IIA εφαρμόζεται ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός ως εναλλακτική θεραπευτική μέθοδος. Η μέθοδος αυτή δεν συστήνεται να γίνεται σε μη εξειδικευμένα κέντρα, λόγω σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών.

**Σημείωση 4:** Το σχήμα VIP μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά αντί του BEP σε περίπτωση αντένδειξης της Bleomycin ή σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει Etoposide στη θεραπεία 1ης γραμμής.

**Σημείωση 5:** Το τριήμερο BEP είναι ισοδύναμο με το πενθήμερο, αλλά τοξικότερο και δεν προτιμάται.

**Σημείωση 6:** Το σχήμα TIP προτιμάται σαν 2ης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένους μη σεμινωματικούς όγκους κακής πρόγνωσης.

**Σημείωση 7:** Στην πράξη πολλές φορές στο σχήμα VeIP παραλείπεται η δεύτερη μέρα χορήγησης της Vinblastine και στο σχήμα TIP χρησιμοποιείται μικρότερη δόση της Paclitaxel λόγω τοξικότητας.

**Σημείωση 8:** Ο χειρισμός ασθενών με υπολειπόμενη νόσο μετά από χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, ή με χημειοανθεκτική νόσο ή με υποτροπιάζουσα νόσο πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο κέντρο.

**Σημείωση 9:** Προσεγγίσεις με μεγαθεραπείες και αυτόλογη μεταμόσχευση δεν προσέδωσαν βελτίωση στην επιβίωση. Χρειάζεται επιλογή ασθενών που θα λάβουν σε τέτοια θεραπεία και μέσα σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

**Σημείωση 10:** Γενικά στον καρκίνο του όρχεως οι κύκλοι της χημειοθεραπείας πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι >100.000. Αναβολή της χημειοθεραπείας πρέπει να γίνεται μόνο αν υπάρχει λοίμωξη ή θρομβοπενία < 100.000.

**Σημείωση 11:** Σε περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου όρχεως ή ταχέως εξελισσόμενης νόσου που απαιτείται επείγουσα χορήγηση χημειοθεραπείας η διάγνωση θα πρέπει να βασιστεί στην τυπική κλινική εικόνα και στις αυξημένες τιμές των καρκινικών δεικτών β-HCG και/ή AFP (και όχι στη βιοψία μετά από ορχεκτομή).

**Σημείωση 12:** Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε ένα τακτικό πρόγραμμα ιατρικής παρακολούθησης τόσο για την πιθανότητα υποτροπής της αρχικής νόσου όσο και τις απώτερες επιπλοκές της θεραπείας. Οι τελευταίες μπορεί να είναι είτε δεύτερα νεοπλάσματα όπως πχ λευχαιμίες κ.α., είτε καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο κ.ά.. Θα πρέπει λοιπόν οι ασθενείς να ενθαρρύνονται στη διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους, στην άσκηση και στη αποφυγή ή διακοπή του καπνίσματος.

## **ΦΑΡΜΑΚΑ-ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ**

Στη συγκεκριμένη νόσο είναι τόσο σπάνια και αναγκαία η χορήγηση άλλων πέραν του BEP φαρμάκων που κάθε τέτοιο φάρμακο πρέπει να χορηγείται άμεσα μετά από αίτημα του ειδικού ιατρού μια και πρόκειται συνήθως για νεαρούς ασθενείς.

A. Συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του όρχεως:

1. ***Cisplatin***
2. ***Carboplatin***
3. ***Ifosfamide***
4. ***Mesna***
5. ***Etoposid***
6. ***Bleomycin***
7. ***Vinblastine***
8. ***Methotrexate***
9. ***Paclitaxel***
10. ***Gemcitabine***

B. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε πρωτόκολλα διάσωσης:

1. ***Irinotecan***
2. ***Oxaliplatin***



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albers, P, Siener, R, Krege, S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2966.
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 5th ed, Fleming, ID, Cooper, JS, Henson, DE, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p225.
3. Bajorin, DF, Nichols, CR, Margolin, KA, et al. Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone or with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumors (GCT) patients: A cooperative group trial by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ECOG, SWOG, and CALGB (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:219s
4. Beck, SD, Patel, MI, Sheinfeld, J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004; 171:168.
5. Bayens, YC, Helle, PA, Van Putten, WL, Mali, SP. Orchidectomy followed by radiotherapy in 176 stage I and II testicular seminoma patients: benefits of a 10-year follow-up study. *Radiother Oncol* 1992; 25:97.
6. Bohlen, D, Borner, M, Sontag, RW, et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999; 161:1148.
7. Choo, R, Thomas, G, Woo, T, et al. Long-term outcome of postorchidectomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:736.
8. Classen, J, Schmidberger, H, Meisner, C, et al. Radiotherapy for Stages IIA/B Testicular Seminoma: Final Report of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1101.
9. Culine, S, Kerbrat, P, Bouzy, J, et al. The optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) is 3 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin: mature results of a randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:382a.
10. de Wit, R, Roberts, JT, Wilkinson, PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19:1629.
11. Donadio, AC, Sheinfeld, J, Bacik, J, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP): an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:383a
12. Dieckmann, KP, Albers, P, Classen, J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005; 173:824.
13. Farhat, F, Culine, S, Theodore, C, et al. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer* 1996; 77:1193.
14. Flechon, A, Bompas, E, Biron, P, Droz, JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168:1975.
15. Fossa, SD, Horwich, A, Russell, JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1146.

16. Fossa, SD, Jones, WG, Stenning, SP, et al. Quality of life after radiotherapy (RT) for stage I seminoma: results from a randomised trial of two RT schedules (MRC TE18) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:188a.
17. Garcia Del Muro, X, Maroto, P, Guma, J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stages IIA/IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:388a.
18. Hinton, S, Catalano, PJ, Einhorn, LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer* 2003; 97:1869.
19. Horwich, A, Sleijfer, DT, Fossa, SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1844.
20. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594.
21. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
22. Kollmannsberger, C, Nichols, C, Bokemeyer, C. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer* 2006; 106:1217.
23. Kondagunta, GV, Bacik, J, Bajorin, D, et al. Etoposide and Cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:9290.
24. Krege, S, Souchon, R, Schmoll, HJ. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM). *Eur Urol* 2001; 40:372
25. McCaffrey, JA, Mazumdar, M, Bajorin, DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997; 15:2559
26. Mead, GM, Cullen, MH, Huddart, R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93:178.
27. Mencil, PJ, Motzer, RJ, Mazumdar, M, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:120.
28. Miller, KD, Loehrer, PJ, Gonin, R, Einhorn, LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15:1427.
29. Motzer, RJ, Nichols, CJ, Margolin, KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:247.
30. Motzer, RJ, Sheinfeld, J, Mazumdar, M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2413.
31. Nichols, CR, Williams, SD, Loehrer, PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9:1163.
32. Oldenburg, J, Alfsen, GC, Waehre, H, Fossa, SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer* 2006; 94:820.
33. Oliver, RT, Mason, M, von der Masse, H, et al. A randomized comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:385a.

34. Oliver, RT, Ong, J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004; 63:556.
35. Oliver, T, Dieckmann, KP, Steiner, H, et al. Pooled analysis of phase 2 reports of 2 v 1 course of carboplatin as adjuvant for stage I seminoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:395s.
36. Oliver, RT, Mason, MD, Mead, GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366:293.
37. Oliver, T, Dieckmann, KP, Steiner, H, et al. Pooled analysis of phase 2 reports of 2 v 1 course of carboplatin as adjuvant for stage I seminoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:395s.
38. Pectasides, D, Pectasides, M, Farmakis, D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:493.
39. Pico, JL, Rosti, G, Kramar, A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1152.
40. Pont, J, Bokemeyer, C, Harstrick, A, et al. Chemotherapy for germ cell tumors relapsing after high-dose chemotherapy and stem cell support: a retrospective multicenter study of the Austrian Study Group on Urologic Oncology. *Ann Oncol* 1997; 8:1229.
41. Reiter, WJ, Brodowicz, T, Alavi, S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:101.
42. Ronnen, EA, Kondagunta, GV, Bacik, J, et al. Treatment outcome and incidence for late relapse of germ cell tumor patients: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:383s.
43. Rosti, G, De Giorgi, U, Wandt, H, et al. First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumors: the experience of the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumors Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:1033
44. Schmoll, HJ, Kollmannsberger, C, Metzner, B, Hartmann, JT. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4083.
45. Schmoll, HJ, Souchon, R, Krege, S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377.
46. Sharp, DS, Carver, BS, Eggener, SE, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26:5524.
47. Stephenson, AJ, Bosl, GJ, Bajorin, DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005; 174:557.
48. Stoter, G, Sleyfer, DT, ten Bokkel, Huinink WW, et al. High-dose versus low-dose vinblastine in cisplatin-vinblastine-bleomycin combination chemotherapy of non-seminomatous testicular cancer: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1986; 4:1199.
49. Toner, GC, Stockler, MR, Boyer, MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001; 357:739.
50. Vergouwe, Y, Steyerberg, EW, Foster, RS, et al. Validation of a prediction model and its predictors for the histology of residual masses in nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 2001; 165:84.

51. Vuky, J, Tickoo, SK, Sheinfeld, J, et al. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:297.
52. Weissbach, L, Bussar-Maatz, R, Flechtner, H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37:582.
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/testicular.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/testicular.pdf)
54. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up: Testicular seminoma. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) v140-v146. 2010
55. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up: Testicular non-seminoma. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) v147-v154. 2010

## 11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

Οι κακοήθεις όγκοι του νεφρού αποτελούν το 3% περίπου των νεοπλασιών των ενηλίκων. Υπάρχει παγκόσμια αύξηση της συχνότητας που φτάνει το 2% ετησίως. Η εμφάνιση στους άνδρες είναι διπλάσια από αυτή στις γυναίκες. Συχνότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι η 4<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής. Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού είναι: το κάπνισμα, η αστική ζωή, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου νεφρού, γενετικά σύνδρομα (νόσος Von Hippel-Lindau, σύνδρομο Birt-Hogg-Dube). Ιστολογικά διαιρούνται σε αδενοκαρκινώματα (ή υπερνεφρώματα ή όγκοι του Grawitz), σε όγκους από μεταβατικό επιθήλιο (εξορμούν από την νεφρική πύελο), και σε σπάνιους όγκους, όπως νεφροβλαστώματα (ή όγκοι του Wilms), λεμφώματα, σαρκώματα, ρενινώματα, αιμαγγειοπερικυττώματα, κ.ά.

<b>Πίνακας 1.</b>	<b>Κριτήρια Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre</b>
<b>Απουσία αυτών των κριτηρίων σχετίζεται με καλή πρόγνωση</b> <b>Παρουσία ενός ή δυο κριτηρίων σχετίζεται με ενδιάμεση πρόγνωση</b> <b>Παρουσία τριών ή παραπάνω κριτηρίων σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση</b> <b>(Παρουσία περισσότερων των τριών κριτηρίων είναι προγνωστικός δείκτης μικρής επιβίωσης )</b>	
Επίπεδα Γαλακτικής Δεϋδρογένης (LDH) > 1.5 φορές υψηλότερα ανωτέρου του φυσιολογικού ορίου	
Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης < Χαμηλότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο	
Διορθωμένα επίπεδα ασβεστίου ορού > 10 mg/dl (2.5 mmol/lit)	
Διάστημα μεταξύ πρώτης διάγνωσης και έναρξης συστηματικής θεραπείας μικρότερο του ενός έτους.	
Βαθμολογία στην κλίμακα Karnofsky (ps) ≤ 70	
Δύο ή περισσότερες εστίες μεταστάσεων στα όργανα	

### A. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Η κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική (νεφρεκτομή). Σε όγκους <4 cm και σε απουσία του άλλου νεφρού υποστηρίζεται η μερική νεφρεκτομή. Συμπληρωματική χημειο- ή ανοσοθεραπεία δε συστήνεται λόγω αρνητικών αποτελεσμάτων σε μελέτες τυχαίας κατανομής ασθενών.

## **B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

Η παρουσία μεταστατικής νόσου δεν θεωρείται αντένδειξη νεφρεκτομής. Η μεταστασεκτομή προτείνεται συνήθως με την προϋπόθεση ύπαρξης μονήρους μετάστασης και εμφάνισης της μετάστασης σε χρόνο >2 έτη από τη νεφρεκτομή.

### **B1. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Οι εγκεκριμένες θεραπείες για το Νεφροκυτταρικό είναι οι εξής:

*1ης γραμμής θεραπείες:*

Sunitinib

Pazopanib

Temsirolimus

*2ης γραμμής θεραπείες:*

Afinitor

Οι θεραπείες που στοχεύουν τη δράση του VEGF και του mTOR πήραν ένδειξη στη θεραπεία τόσο της 1<sup>ης</sup> όσο και της 2<sup>ης</sup> γραμμής του αδενοκαρκινώματος του νεφρού.

1. Sunitinib 50 mg/ημέρα, po, επί 4 εβδομάδες και ακολούθως 2 εβδομάδες διακοπή
2. Pazopanib, 800 mg/ημέρα, PO
3. Sorafenib 400 mg, 2 φορές ημερησίως PO
4. Bevacizumab 10 mg/kg, IV, κάθε 2 εβδομάδες + Interferon-α 9 MU, ΥΔ, τρις εβδομαδιαίως
5. Temsirolimus 25 mg, IV, εβδομαδιαία
6. Everolimus 10 mg/ημέρα, PO

**Σημείωση 1:** Δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα μεταξύ των ανωτέρω θεραπειών. Πρόσφατα ανακοινώθηκε μία μελέτη φάσης III, η οποία συνέκρινε το Pazopanib με το Sunitinib ως θεραπείες πρώτης γραμμής και έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα αλλά προφίλ ασφάλειας υπέρ του Pazopanib..

**Σημείωση 2:** Σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με αναστολείς VEGFR (Sunitinib, Sorafenib ή Pazopanib) τα καλύτερα αποτελέσματα στη δεύτερη γραμμή έχουν προς το παρόν επιτευχθεί με everolimus. Η διαδοχική χορήγηση αναστολέων

τυροσινικής κινάσης (*Sunitinib*, *Sorafenib*), φαίνεται ότι προσφέρει αθροιστικό όφελος ως προς το ελεύθερο προόδο του νόσου διάστημα και είναι υπό διερεύνηση.

**Σημείωση 2:** Το *Temsirolimus* έχει ένδειξη στην 1<sup>η</sup> γραμμή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

**Σημείωση 3:** Σε ασθενείς με μη-διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο (θηλώδες και χρωμόφοβο καρκίνωμα) η αγωγή με *Sorafenib*, *Sunitinib* ή *Temsirolimus* ή *Everolimus* έχει δείξει σχετικά καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, οι μελέτες έχουν ιδιαίτερα μικρό αριθμό ασθενών με αυτούς τους υπότυπους.

## **B2. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η ανοσοθεραπεία ήταν μέχρι προσφάτως ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού. Μετά την εισαγωγή των στοχευτικών παραγόντων στη θεραπευτική η χρήση της έχει περιοριστεί. Δεν ενδείκνυται πλέον η μονοθεραπεία με IFN-α, ενώ η θεραπεία με υψηλές δόσεις IL-2 (παρατίθεται πιο κάτω) εμφανίζει ιδιαίτερα σημαντικές παρενέργειες με αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, σε μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 6%) επιτυγχάνει μακροχρόνιες πλήρεις υφέσεις και ίσως θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιλογή σε μερικούς ασθενείς.

### 1. Interferon-α

i. χαμηλές δόσεις:  $2-5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>/ημέρα, ΥΔ

ii. υψηλές δόσεις:  $20 \times 10^6$  IU/ημέρα, im

### 2. Interleukin-2

i. υψηλές δόσεις: 720.000 IU/kg, IV κάθε 8 ώρες, για 14 δόσεις. Επαναλαμβάνεται μετά μεσοδιάστημα 9 ημερών

ii. άλλες δόσεις: 3-18x10<sup>6</sup> IU/μέρα

**Σημείωση:** Η χορήγηση υψηλών δόσεων Interleukin-2 χρειάζεται υποστήριξη σε τμήμα εντατικής θεραπείας.

## **B3. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ**

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, συστήνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος (4 mg/3-4 εβδομάδες) (39).

### Γ. ΑΛΛΟΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ - ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Η σαρκωματοειδής διαφοροποίηση δεν αποτελεί ιστολογικό υπότυπο αλλά τρόπο διηθητικής ανάπτυξης και είναι ενδεικτική επιθετικής νόσου. Μια μικρή μελέτη σε 18 ασθενείς έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης 28% με το συνδυασμό δοξορουβικίνης γεμισιταμπίνης και θα μπορούσε να προταθεί σε τέτοιους ασθενείς. Πέρα από αυτή την περίπτωση, σήμερα θεωρείται ότι η κλασσική χημειοθεραπεία δεν έχει θέση στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Ασθενείς με όγκους των **αθροιστικών σωληναρίων ή με σαρκωματώδη στοιχεία** μπορεί να απαντήσουν σε χημειοθεραπεία με συνδυασμούς **αλάτων πλατίνας, ταξανών, γεμισιταμπίνης ή ιφωσφαμίδης**. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χορηγούνται μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος ιατρού.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol*. 2009 May 18. [Epub ahead of print]
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
4. Escudier BJ, Ravaud A, Nigrier S, et al. Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 5025
5. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 5024
6. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997;3:S70
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655.
8. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
9. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96
11. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171(3):1066-70.
12. Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966.
13. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004. 22(3): p. 454–63.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.
15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.
16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr LBA5026
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1.22;3584-3590.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24

19. Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005 23: 4508
20. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408
21. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et al. Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 1987;5:286
22. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1545.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf)
24. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2859
25. Quesada JR, Swanson DA, Gutterman JU. Phase II study of interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma: a progress report. *J Clin Oncol* 1985;3:1086
26. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-8.
27. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2419
28. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, et al. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2. *Ann Surg* 1998;228:319
29. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26: abstr 5123
30. Szczylik C, Eisen T, Oudard S, et al. Randomized Phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3(2):26
31. Trump DL, Elson P, Propert K, et al. Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon (L-IFN) in resected, high-risk renal cell carcinoma (HR-RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:253
32. Umeda T, Nijima T. Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. *Cancer* 1986;58:1231
33. UpToDate edition 17.1 (1<sup>st</sup> 2009)
34. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol* 1995;22:42
35. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol* 1995;22:42
36. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427
37. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 31;349(5):427-34.
38. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3127.

39. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100 (12):2613-2621.

## 12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι μια σχετικά συχνή νεοπλασία με ετήσια επίπτωση 30/100.000 κατοίκους. Οι άντρες παρουσιάζουν τριπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες. Κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένες χημικές ουσίες. Το 80% των ασθενών είναι μεγαλύτερο από 60 ετών και το 20% θα καταλήξει από τη νόσο. Κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου έχει η χειρουργική θεραπεία, αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είναι απαραίτητη η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συστηματική χημειοθεραπεία χορηγείται μόνο σε μεταστατική ή διηθητική νόσο (T2N0-3 ή TanyN+, στάδια II-IV), ποτέ σε T1 όγκους και επιφανειακή νόσο (όπου - αναλόγως του σταδίου και της διαφοροποίησης του όγκου - η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ενδοκυστικά).

### ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Ή ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς χωρίς μακρινές μεταστάσεις η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία.

**Σημείωση 1:** Υπάρχουν σαφείς αναφορές βελτίωσης της ολικής επιβίωσης με την εφαρμογή εισαγωγικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με όγκους T2 και T3 (3 κύκλοι MVAC).

**Σημείωση 2:** Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για το όφελος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας (χρησιμοποιήθηκαν τα σχήματα CMV, MVAC και PAC). Σε μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι πιθανόν ωφελούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής, δηλαδή ασθενείς με: θετικά χείλη εκτομής, παρουσία διηθημένων λεμφαδένων, εξωκυστική επέκταση της νόσου (pT3-4). Δεν είναι διευκρινισμένος ο ακριβής αριθμός των απαιτούμενων χημειοθεραπευτικών κύκλων. Συστήνονται 4-6 κύκλοι.

**Σημείωση 3:** Δεν είναι ακόμη γνωστό αν πρέπει να προτιμάται η προ- ή η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία (απουσία επαρκών μελετών τυχαίας κατανομής ασθενών).

**Σημείωση 4:** Ασθενείς σταδίων  $\leq T2N0$ , χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, δε συστήνεται να λάβουν χημειοθεραπεία.

### ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΚΥΣΤΗΣ (ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ)

1. Σε ασθενείς με όγκους T2, T3
2. Πλήρης, «επιθετική» TURBT
3. Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1,22 IV) συγχρόνως με ακτινοθεραπεία 1.8 Gy/ημέρα, μέχρις ολικής δόσης 40 Gy

4. Επανελέγχος την 7<sup>η</sup> εβδομάδα με κυστεοσκόπηση, λήψη βιοψιών, κυτταρολογικές
5. Επί μη πλήρους ύφεσης: κυστεκτομή
  - Επί πλήρους ύφεσης: συνέχιση του πρωτοκόλλου με άλλα 25 Gy (σύνολο 65 Gy) μαζί με ένα κύκλο Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>

**Σημείωση 1:** Τα πρωτόκολλα διατήρησης θα πρέπει να θεωρηθούν σαν εναλλακτική θεραπεία και να εφαρμόζονται σε ασθενείς αυξημένου διεγχειρητικού κινδύνου (σοβαρά συνοδά νοσήματα), και σε ασθενείς που αρνούνται κυστεκτομή. Χρειάζεται προηγούμενη συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς.

**Σημείωση 2:** Στη βιβλιογραφία περιγράφονται και άλλα πρωτόκολλα διάσωσης κύστεως. Το ανωτέρω είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο και καλά μελετημένο.

## ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### Χημειοθεραπευτικά σχήματα

1. Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 2) IV + Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1, 8, 15), IV  
Κάθε 28 ημέρες
2. **MVAC-MVEC**  
Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1, 15, 22), IV + Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1, 15, 22), IV + Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 2), IV ή Epirubicin 50mg/m<sup>2</sup>, IV + Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 2), IV  
Κάθε 28 ημέρες
3. **PAC (ή CISCA)**  
Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 2), IV + Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 1), IV + Cyclophosphamide 650 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 1), IV  
Κάθε 28 ημέρες
4. **CMV**  
Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 2), IV + Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1, 8), IV + Vinblastine 4 mg/m<sup>2</sup> (ημέρες 1, 8), IV  
Κάθε 28 ημέρες

## Συστηματική χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

**Vinflunine:** Έχει δείξει δραστικότητα ως θεραπεία 2ης γραμμής στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνου και χορηγείται στη δόση 280-320 mg/m<sup>2</sup> IV κάθε 21 ημέρες.

**Σημείωση 1:** Ο συνδυασμός Cisplatin-Gemcitabine απέδειξε ισοδυναμία με τον συνδυασμό MVAC και προτιμάται λόγω μικρότερης τοξικότητας.

**Σημείωση 2:** Σε αντένδειξη χορήγησης Cisplatin μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί Carboplatin, αν και έχει δείξει μικρότερη δραστικότητα.

**Σημείωση 3:** Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί Καρβοπλατίνα (Carboplatin) αντί για πλατίνα ή Vinflunine, Paclitaxel μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Gemcitabine.

**Σημείωση 4:** Ο συνδυασμός M-VAC μπορεί να χορηγηθεί ανά 15 ημέρες με υποστήριξη G-CSF με καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα ισοδύναμη με τη χορήγηση ανά 28 ημέρες.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

A. Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. **Άλατα της Πλατίνας** (Cisplatin, Carboplatin)
2. **Δοξορουμπικίνη** (Doxorubicin)
3. **Επιρουμπικίνη** (Epirubicin)
4. **Κυκλοφωσφαμίδη** (Cyclophosphamide)
5. **Βινβλαστίνη** (Vinblastine)
6. **Μεθοτρεξάτη** (Methotrexate)

B. Μετά από ειδική αιτιολόγηση μπορεί να χορηγηθούν άλλα φάρμακα όπως η **Πακλιταξέλη** (Paclitaxel) (5,12,20).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 5<sup>th</sup> ed, Fleming, ID, Cooper, JS, Henson, DE, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997. p 241.
2. Ardavanis, A, Tryfonopoulos, D, Alexopoulos, A, et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005; 92:645.
3. Carteni, G, Dogliotti, L, Crucitta, E, et al. Phase II randomized trial of gemcitabine plus cisplatin and gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:384a.
4. Cole, CJ, Pollack, A, Zagars, GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:331.
5. Dreicer, R, Manola, J, Roth, BJ, et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1058.
6. Dreicer, R, Manola, J, Roth, BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100:1639.
7. Geller, NL, Sternberg, CN, Penenberg, D, et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1991; 67:1525.
8. Gitlitz, BJ, Baker, C, Chapman, Y, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003; 98:1863.
9. Grossman, HB, Natale, RB, Tangen, CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859.
10. Hall, RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:178
11. Herr, HW, Bajorin, DF, Scher, HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16:1298.
12. Hussain, M, Vaishampayan, U, Du, W, et al. Combination Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine Is an Active Treatment for Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2527.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jun 9. [Epub ahead of print]
14. Kachnic, LA, Kaufman, DS, Griffin, PP, et al. Bladder preservation by combined modality therapy in invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1022
15. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97(1):42-7.
16. Lehmann J, Retz M, Wiemers C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005;23(22):4963-74.
17. Lehmann, J, Retz, M, Wiemers, C, et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *J Clin Oncol* 2005; 23:4963.
18. Logothetis, CJ, Dexeus, FH, Finn, L, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8:1050

19. Mead, GM, Russell, M, Clark, P, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998; 78:1067.
20. Meluch, AA, Greco, FA, Burris HA, 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase ii trial of the minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2001; 19:3018.
21. Millikan, R, Dinney, C, Swanson, D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. *J Clin Oncol* 2001; 19:4005.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf)
23. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2:CD005246
24. Pow-Sang, JM, Seigne, JD. Contemporary management of superficial bladder cancer. *Cancer Control* 2000; 7:335.
25. Rodel, C, Grabenbauer, GG, Kuhn, R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20:3061.
26. Rosenberg, JE, Carroll, PR, Small, EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. *J Urol* 2005; 174:14.
27. Ruggieri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer* 2006;106(4):783-8.
28. Sanchez-Ortiz, RF, Huang, WC, Mick, R, Van Arsdalen, KN. An Interval Longer than 12 Weeks Between the Diagnosis of Muscle Invasion and Cystectomy is Associated with Worse Outcome in Bladder Carcinoma. *J Urol* 2003; 169:110.
29. Schultz, P, Herr, HW, Zhang, ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12:1394.
30. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al; Nordic Urothelial Cancer Group. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*. 2004;45(3):297-303.
31. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3576-83.
32. Sternberg, CN, Pansadoro, V, Calabro, F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003; 97:1644.
33. Stockle, M, Wellek, S, Meyenburg, W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology* 1996; 48:868.
34. Vale, C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927.
35. von der Maase, H, Hansen, SW, Robeerts, JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3068.



36. Winkist, E, Kirchner, TS, Segal, R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171:561.
37. Winkist, E, Kirchner, TS, Segal, R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004; 171:561.
38. Zietman, AL, Shipley, WU, Kaufman, DS, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. *J Urol* 1998; 160:1673.

## 13. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

Το κακόηθες μελάνωμα είναι η κακοήθεια με τη μεγαλύτερη αύξηση συχνότητας εμφάνισης νέων περιστατικών στον ανδρικό πληθυσμό και η δεύτερη μεγαλύτερη στο γυναικείο (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα). Κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστατικών λεμφαδένων.

### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδείξεις: Στάδια IIb, IIc και III (κατά AJCC)

#### 1. Interferon-α

##### i) Υψηλές δόσεις

20x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>/μέρα iv, 5μέρες/εβδ για 4 εβδομάδες και ακολούθως

10x10<sup>6</sup> U/m<sup>2</sup> sc, 3 μέρες/εβδ για 11 μήνες

##### ii) Μέτριες και χαμηλές δόσεις

3-10x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> sc, 3 μέρες/εβδ για 3-36 μήνες

#### 2. Pegylated Interferon α-2b

6 μg/kg/εβδ sc x 8 εβδ, και ακολούθως 3 μg/kg/εβδ sc, για πέντε έτη.

**Σημείωση 1:** Η συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά είτε αμέσως μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης, είτε μετάχρονα έπειτα από αφαίρεση (τοπικοπεριοχικής) υποτροπής, εφ' όσον δεν δόθηκε προηγουμένως.

**Σημείωση 2:** Η θετική επίπτωση της Interferon-α στο διάστημα μέχρι την υποτροπή είναι εξακριβωμένη σε πολλές μελέτες χωρίς όμως επιβεβαιωμένο όφελος στην ολική επιβίωση(αν και μετά-ανάλυση έχει δείξει όφελος και στην επιβίωση). Επιβάλλεται η προηγούμενη ενημέρωση του ασθενούς, δεδομένου ότι η μη χορήγηση συμπληρωματικής μετεγχειρητικής ανοσοθεραπείας με Interferon-α (ή η ένταξη του ασθενούς σε ερευνητικό πρωτόκολλο) μπορεί να είναι θεμιτή επιλογή.

**Σημείωση 3:** Η χημειοθεραπεία δεν απέδειξε όφελος σαν συμπληρωματική θεραπεία και δε συστήνεται.

**Σημείωση 4:** Η pegylated Interferon-α έχει δείξει ισοδυναμία με την Interferon-α.

**Σημείωση 5:** Με τη μελέτη της HeGOG θα μπορούσε κανείς να παραμείνει μόνο στο σκέλος των υψηλών δόσεων ενδοφλεβίως αν δεν συμφωνεί ο ασθενής ή λόγω τοξικότητας.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Ipilimumab  
3mg/kg iv κάθε 3 εβδο (4 κύκλοι) και μετά στην ίδια δόση/3 μήνες
2. Vemurafenib (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF)  
960 mg po δύο φορές την ημέρα
3. DTIC
  - a. 250 mg/m<sup>2</sup>/μέρα iv για 5 μέρες ή
  - b. 1000 mg/m<sup>2</sup>/μέρα 1 κάθε 21 μέρες
  - c. 800mg/m<sup>2</sup> κάθε 15 μέρες
4. Temozolomide  
200 mg/m<sup>2</sup>/μέρα po για 5 μέρες κάθε 28 μέρες
5. Interleukin-2 (υψηλές δόσεις)  
720,000 IU/Kg, iv κάθε 8 ώρες, επί 14 ώσεις. Επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 9 ημερών (χρειάζεται εμπειρία και υποστήριξη από μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω υψηλής τοξικότητας)
6. Πρωτόκολλα χημειο-ανοσοθεραπείας με βάση τη dacarvazine ή την temozolomide (με Cisplatin, Vinblastine με ή χωρίς Interferon-α, Interleukin-2)
7. Fotemustin (κυρίως σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις)  
100/m<sup>2</sup> IV μέρες 1,8,15, παύση 5 εβδομάδων και ακολούθως ανά 21 μέρες.
8. **CVD:** Cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>, vinblastine 8 mg/m<sup>2</sup>, DTIC 800mg/m<sup>2</sup> iv κάθε 21 μέρες.
9. Vindesine 2.5 mg/m<sup>2</sup> μέρα 1, IV  
DTIC 300 mg/m<sup>2</sup> μέρες 1-3, IV κάθε 21 μέρες
10. Θεραπεία διάσωσης  
Paclitaxel 175mg/ m<sup>2</sup>+Carboplatin AUC 5-6 IV
11. Προτροπή για εγγραφή των ασθενών σε πολυκεντρικά πρωτόκολλα.

**Σημείωση 1:** Για τη χορήγηση vemurafenib απαιτείται ο έλεγχος του όγκου για την ύπαρξη μεταλλάξεων B-RAF, ειδικά τη μετάλλαξη V600E (αλλά και άλλες που βρίσκουμε σε μικρότερη συχνότητα), καθότι είναι δραστικό μόνο σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

**Σημείωση 2:** Σε μεταστατικά μελανώματα σπλαγγων, βλεννογόνων, παλαμών-πελμάτων ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας θα πρέπει να ελέγχεται ο όγκος για μεταλλάξεις του c-kit και σε ύπαρξή τους δικαιολογείται η χορήγηση imatinib.

**Σημείωση 3:** Το *ipilimumab* συστήνεται σε ασθενείς που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 3 μήνες, μόνο του, σε αποτυχία 1ης γραμμής θεραπεία. Ενδεχόμενα στο άμεσο μέλλον να εγκριθεί και η χορήγηση του σαν 1ης γραμμής θεραπεία.

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Για όλα τα παρακάτω υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες:

1. ***Cisplatin/Carboplatin***
2. ***Vinblastine***
3. ***Paclitaxel***
4. ***Temozolomide***

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bottomley A, Coens C, Suci S, et al. Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health-Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009 May 11. [Epub ahead of print]
2. Cascinelli N, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:866
3. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004 ;10(5):1670-7.
4. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al; EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 1;366(9492):1189-96.
5. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer* 2001;37:2147
6. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM<sup>2</sup>-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370
7. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351(9120):1905-10
8. Hancock BW, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53
9. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008;112(5):982-94
10. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5426-34
11. Khayat D, Avril MF, Auclerc G. Clinical value of the nitrosourea fotemustine in disseminated malignant melanoma: overview on 1022 patients including 144 patients with cerebral metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993
12. Pehamberger H, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425
13. Kleeberg UR, Brocker EB, LeJeune FJ. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-a to rIFN-g to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>3 mm) or regional lymph node metastasis (EORTC 18871). *Eur J Cancer* 1999;35[Suppl 4]:S82
14. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al.: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):939-44. Epub 2009 Jan 12
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* Aug 19;363(8):711-23.
16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* Jun 30;364(26):2517-26.
17. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine.* Jun 30;364(26):2507-16.

18. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7(8):827-35
19. Falkson CI, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743
20. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51
21. Del Prete SA, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1403
22. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024
23. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106(2):375-82
24. Yamaguchi M, Harada K, Ando N, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. Marked response to imatinib mesylate in metastatic acral lentiginous melanoma on the thumb. *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jun 7.
25. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac RS, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD, Fisher DE: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2046-2051
26. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC: Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21:492-493
27. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
28. Bafaloukos D, et al. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:420
29. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2010. 28:(suppl; abstr):8511.
30. NCCN Guidelines™ Version 3.2012 .Melanoma
31. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim. . Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v194-v197.

## 14. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Τα σαρκώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα σπάνιων κακοήθων νεοπλασμάτων και αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των κακοηθειών στους ενήλικες (το αντίστοιχο ποσοστό στον παιδιατρικό πληθυσμό ανέρχεται στο 15%). Τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι συχνότερα από τα σαρκώματα οστών, με αναλογία 4 προς 1. Λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας των σαρκωμάτων, συστήνεται η αντιμετώπισή τους σε εξειδικευμένα κέντρα από ομάδες έμπειρων παθολογοανατόμων, χειρουργών σαρκωμάτων, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων, οι οποίοι θα πρέπει να καταρτίζουν το θεραπευτικό πλάνο εξαρχής από κοινού.

### A. ΓΕΝΙΚΑ

#### ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το όφελος της χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει υπό αμφισβήτηση και είναι μικρό σε κάθε περίπτωση (έως 5% απόλυτο όφελος στην ολική επιβίωση στα 5 έως 10 έτη). Συστήνεται η εξατομίκευση της θεραπευτικής απόφασης λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση ικανότητας και ηλικία του/της ασθενούς, τυχόν συνοδά νοσήματα και τα χαρακτηριστικά του όγκου (εντόπιση, μέγεθος, ιστολογικός τύπος και βαθμός διαφοροποίησης). Παράδειγμα ασθενούς υποψήφιου για συμπληρωματική ΧΜΘ είναι το εξής: νέος/νέα ασθενής, σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας, με ευμέγεθες (>5 εκατοστά), υψηλής κακοήθειας συνοβιακό σάρκωμα ή μυξοειδές λιποσάρκωμα εντοπιζόμενο σε άκρο. Στη λήψη απόφασης για χορήγηση συμπληρωματικής ΧΜΘ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι απώτερες τοξικότητες αυτής, όπως για παράδειγμα: στειρότητα, καρδιομυοπάθεια, νεφρική βλάβη και μετάχρονες νεοπλασίες.

Προτεινόμενο ΧΜΘ σχήμα:

Doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-3) ή Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-2) και

Ifosfamide 3g/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-3), μαζί με Mesna

Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους.

**Σημείωση 1:** Η δοσολογία του Mesna είναι ίση με το 60% της δόσης της ifosfamide σε 3 διαιρεμένες δόσεις: 0, 4 και 8 ώρες μετά την έναρξη της ifosfamide.

**Σημείωση 2:** Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται, για τον έλεγχο της τοπικής νόσου, σε ασθενείς με καλής διαφοροποίησης σαρκώματα και ελεύθερα χειρουργικά όρια <1 εκατοστό (ειδικά όταν πρόκειται για όγκο μεγέθους >5 εκατοστών), όπως και στους περισσότερους ασθενείς με μετρίου ή φτωχής διαφοροποίησης σαρκώματα των άκρων, ειδικά στις περιπτώσεις όγκων >5 εκατοστά.

**Σημείωση 3:** Προεγχειρητική χημειοθεραπεία (με το σχήμα που αναφέρθηκε) ή/και ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε δύσκολα εξαιρέσιμα σαρκώματα, για παράδειγμα όταν πρόκειται για μεγάλους όγκους και επιθυμείται η διάσωση του άκρου.

**Σημείωση 4:** Σε ορισμένες περιπτώσεις σαρκωμάτων των άκρων, προς αποφυγή ακρωτηριασμού, έχει θέση και η τοπικο-περιοχική ΧΜΘ (ILP), η οποία θα πρέπει να διενεργείται σε αναγνωρισμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Η ένδειξη θα πρέπει να τίθεται από ογκολογικό συμβούλιο και ακολούθως ο ασθενής να παραπέμπεται στο ανάλογο κέντρο στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

## ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-3) ή Epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-2) και Ifosfamide 2.5 g/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-3), μαζί με Mesna  
Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF.  
Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

**Σημείωση:** Πρόκειται για τον συνδυασμό που χρησιμοποιείται συνήθως στην 1η γραμμή. Η μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνη ή ifosfamide μπορεί να προτιμηθεί έναντι των συνδυασμών σε περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου (π.χ. δεν υπάρχει νόσος απειλητική για τη ζωή, ταχέως εξελισσόμενη ή εκτεταμένη σπλαχνική νόσος ή συμπτώματα από τη νόσο).

2. Trabectedin 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV, σε 24ωρη χορήγηση από κεντρικό καθετήρα, κάθε 21 ημέρες.

**Σημείωση:** Το Trabectedin (Yondelis®) έχει ένδειξη να χορηγείται μετά από αποτυχία ανθρακυκλίνης και ifosfamide και εμφανίζεται ιδιαίτερα αποτελεσματικό στο μυξοειδές λιποσάρκωμα και στο λειομυοσάρκωμα.

3. Pazopanib 800 mg άπαξ ημερησίως. Έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία σαρκωμάτων μαλακών μορίων, εκτός λιποσαρκωμάτων και GIST, σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη.



## ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. Gemcitabine 900 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1, 8) και

Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρα 8)

Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF τις ημέρες 9-15.

Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση: Το σχήμα αυτό συστήνεται ως θεραπεία 1ης-2ης γραμμής στο λειομυοσάρκωμα (ιδιαίτερα της μήτρας).

2. Cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρα 1) και

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV (μέγιστη δόση 2 mg), (ημέρες 1 και 5) και

Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρα 1) και

Dacarbazine 400 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1-3)

Το σχήμα (γνωστό ως CyVADIC) είναι κλασικός συνδυασμός και επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

3. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV κάθε 21 ημέρες ή 80 mg/m<sup>2</sup> IV (ημέρες 1, 8, 15) κάθε 28 ημέρες (προτιμάται η εβδομαδιαία χορήγηση).

4. Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx®) 40 mg/m<sup>2</sup> IV κάθε 28 ημέρες.

**Σημείωση:** Η θεραπεία με paclitaxel και pegylated liposomal doxorubicin χρησιμοποιείται στα αγγειοσαρκώματα ως εναλλακτικό σχήμα 1ης γραμμής ή ως σχήμα 2ης γραμμής, καθώς και ως θεραπεία 1ης γραμμής στο σάρκωμα Kaposi. Η pegylated liposomal doxorubicin μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε ασθενείς με σάρκωμα για τους οποίους αντενδεικνύεται η χορήγηση ανθρακυκλινών.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Στα σαρκώματα είναι δύσκολο ή πρακτικά αδύνατο να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές φάσης III και να εξαχθούν κατευθυντήριες οδηγίες με επίπεδο τεκμηρίωσης I, καθώς πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα με μεγάλη ετερογένεια. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (π.χ. docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pegylated liposomal

doxorubicin, vinorelbine) στηρίζεται είτε σε μελέτες φάσης II είτε σε κατευθυντήριες γραμμές που προκύπτουν από συγκερασμό απόψεων ειδικών (consensus). Συστήνεται, ιδιαίτερα σε είδη σαρκωμάτων που είναι σπάνια και απαντώνται σε νεαρές ηλικίες, να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε να εξετάζεται κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Σχετικά παραδείγματα αποτελούν τα εξής:

Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma (αναφορές για δραστικότητα του sunitinib και του συνδυασμού temozolomide/bevacizumab), Angiosarcoma (vinorelbine, sorafenib, sunitinib, bevacizumab), Pigmented Villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor (PVNS/TGCT) (imatinib), alveolar soft part sarcoma (sunitinib), clear cell sarcoma (sunitinib), PEComa / Recurrent Angiomyolipoma / Lymphangiomyomatosis (sirolimus) και chordoma (imatinib, sunitinib, erlotinib, erlotinib/cetuximab, imatinib/cisplatin, imatinib/sirolimus).

## **B. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ**

Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα διακρίνονται ανάλογα με το στάδιο, την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, την ιστολογική κατάταξη και την παρουσία ή όχι λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων στις εξής προγνωστικές ομάδες: Εξαιρετικής πρόγνωσης, Πολύ καλής πρόγνωσης, Καλής πρόγνωσης και Πτωχής πρόγνωσης.

Οι ασθενείς κάθε προγνωστικής ομάδας αντιμετωπίζονται με το ανάλογο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα.

1. Στην ομάδα *εξαιρετικής πρόγνωσης* χορηγείται το σχήμα VA για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV (μέγιστη δόση 2mg), εβδομαδιαία, τις εξής εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45

2. Στην ομάδα *πολύ καλής πρόγνωσης* χορηγείται το σχήμα VAC για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV (μέγιστη δόση 2mg), εβδομαδιαία, τις εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45

Cyclophosphamide 1200 mg/m<sup>2</sup> IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-42

**Σημείωση:** *όχι χημειοθεραπεία την εβδομάδα 21, ενώ κατά τις εβδομάδες 33 και 45 χορηγείται μόνο Actinomycin-D. Επίσης, θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*

3. Στην ομάδα καλής πρόγνωσης χορηγείται το σχήμα VAC για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV (μέγιστη δόση 2mg), ανά εβδομάδα, τις εβδομάδες 0-13, 16, 19-25, 28, 31-37 και 40

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40

Cyclophosphamide 1200 mg/m<sup>2</sup> IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40

**Σημείωση:** *θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*

4. Οι ασθενείς πτωχής πρόγνωσης είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με πειραματικά πρωτόκολλα θεραπείας, καθώς έχουν πολύ κακή πρόγνωση με τα συμβατικά σχήματα. Μερικοί ασθενείς πτωχής πρόγνωσης (εξαρχής μεταστατική νόσος) έχουν ωστόσο καλύτερη πορεία. Έτσι, ασθενείς ηλικίας 1-10 ετών με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, απουσία οστικής ή οστεομυελικής νόσου και παρουσία λιγότερων από 2 μεταστατικών εστιών μπορούν να αντιμετωπισθούν με συμβατικά σχήματα, όπως το VAC.

## **Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)**

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα σαρκωμάτων που εκφράζουν στην συντριπτική πλειοψηφία τον υποδοχέα c-kit (CD117). Χαρακτηριστική είναι η απουσία ευαισθησίας τους στη χημειοθεραπεία. Η εισαγωγή της στοχεύουσας θεραπείας με imatinib έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου των ασθενών με GIST.

## **ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η συμπληρωματική θεραπεία με imatinib για 3 έτη βελτιώνει το διάστημα ελεύθερο υποτροπής και την ολική επιβίωση ασθενών με GIST που έχουν νόσο σημαντικού κινδύνου υποτροπής (διάμετρος όγκου τουλάχιστον 3 cm). Καθώς δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με τα προγνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών που θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία, η ερμηνεία του «σημαντικού κινδύνου υποτροπής» θα πρέπει να γίνεται ανά περίπτωση.

Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως επί 3 έτη, PO.

## ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οριακά εξαιρέσιμοι ή ανεγχείρητοι όγκοι (μη μεταστατική νόσος) μπορούν να αντιμετωπισθούν αρχικά με χορήγηση imatinib, με σκοπό τη χειρουργική αφαίρεση της νόσου σε ύστερο χρόνο. Οι ασθενείς συστήνεται να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία.

## ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Imatinib 400 mg PO ημερησίως μέχρι την υποτροπή

**Σημείωση 1:** Ασθενείς που υποτροπιάζουν υπό imatinib 400mg ημερησίως μπορούν να αντιμετωπισθούν με αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως, εφόσον είχαν καλή ανοχή στην δόση των 400mg ημερησίως.

**Σημείωση 2:** Η χορήγηση imatinib σε δόση 800 mg εξ αρχής συστήνεται στους ασθενείς με μετάλλαξη στο εξόνιο 9 του γονιδίου KIT.

2. Sunitinib 50 mg ημερησίως PO, σε κύκλους 6 εβδομάδων (χορήγηση φαρμάκου για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από διάλειμμα 2 εβδομάδων), μέχρι την υποτροπή. Επίσης, η συνεχής χορήγηση sunitinib 37.5 mg ημερησίως PO φαίνεται πως είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής.

**Σημείωση:** Η αγωγή με sunitinib ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με GIST που υποτροπίασαν υπό imatinib ή εμφάνισαν δυσανοχή στη θεραπεία.

Μερικοί ατρακτοκυτταρικοί όγκοι του γαστρεντερικού ιστολογικά ομοιάζουν με GIST και έχουν μεταλλάξεις στο μονοπάτι του PDGF αλλά δεν υπερεκφράζουν τον υποδοχέα c-kit. Καθώς το imatinib είναι δραστικό στους όγκους αυτούς, συστήνεται να χορηγείται δοκιμαστικά στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι δύο ακόμη στοχευτικοί παράγοντες (Nilotinib 400 mg δύο φορές ημερησίως και Sorafenib 400 mg δύο φορές ημερησίως) είναι δραστικοί σε ασθενείς με GIST που έχουν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με imatinib ή/και sunitinib. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες, όμως, δεν έχουν ακόμη έγκριση για θεραπεία των ασθενών με GIST.

#### **Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ**

Η χορήγηση imatinib έχει ένδειξη σε ασθενείς με ανεγχείρητο, υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό προέχον δερματοϊνোসάρκωμα. Η δόση ξεκινά από 400mg ημερησίως και τιτλοποιείται, ανάλογα με την ανταπόκριση, έως τα 800mg ημερησίως.

#### **Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ)**

Η συστηματική θεραπεία συστήνεται για τους/τις ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους ή στις περιπτώσεις όπου η χειρουργική εκτομή προβλέπεται ότι θα προκαλέσει μη αποδεκτή νοσηρότητα. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται πάντοτε ανά περίπτωση και οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Οι συστηματικές θεραπείες διακρίνονται στις κλασικές ΧΜΘ και σε λιγότερο τοξικές θεραπείες.

Στις περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της νόσου, προτιμώνται μη τοξικές θεραπείες, όπως αντι-οιστρογόνα (tamoxifen, toremifen) ή αναστολείς αρωματάσης. Σημειώνεται ότι οι ανταποκρίσεις με τις θεραπείες αυτές εμφανίζονται συνήθως καθυστερημένα, ακόμη και μετά από αρκετούς μήνες. Επί αποτυχίας της ορμονοθεραπείας, συστήνεται είτε η χορήγηση μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (π.χ. celecoxib, sulindac) είτε η χορήγηση imatinib.

Επί αποτυχίας των ανωτέρω ή εφόσον απαιτείται άμεση ανταπόκριση, συστήνεται η χορήγηση ΧΜΘ. Σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι: doxorubicin με ή χωρίς dacarbazine, εβδομαδιαία μετρονομική δόση methotrexate μαζί με vinblastine, χαμηλή δόση interferon και pegylated liposomal doxorubicin.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Cochrane Database Syst Rev. 2000;
2. Antman K, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:1276.
3. Athanasou N, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v204–v213, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq223.
4. Azzarelli A, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001;92(5):1259-1264
5. Benson JR, et al. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. *Ann Oncol*. 1994 Feb;5(2):173-7.
6. Bissler JJ, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140.
7. Blanke CD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626.
8. Blay JY, et al. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol*. 2008;19(4):821.
9. Blay JY and Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist*. 2009;14(10):1013
10. Bramwell VH, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003293.
11. Campbell NP, et al. Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)- and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 4)
12. Casali PG and Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v198–v203, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq209
13. Casali PG, et al. Adding cisplatin (CDDP) to imatinib (IM) reestablishes tumor response following secondary resistance to IM in advanced chordoma. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25 (18S): Abstract #10038.
14. Casali PG, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer*. 2004 Nov 1;101(9):2086-97.
15. Chao AS, et al. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumour with tamoxifen: case report. *Hum Reprod*. 2000 Feb;15(2):311-3.
16. Chugh R, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 1;16(19):4884-91.
17. Crist WM, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19:3091.
18. Dagher R, et al. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3034
19. de Camargo VP, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2258-65.
20. De Yao JT, et al. Scalp Angiosarcoma Remission with Bevacizumab and Radiotherapy without Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *Sarcoma*. 2011

21. DeLaney TF, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1117.
22. Dematteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097.
23. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329.
24. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4188.
25. Dileo P, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*. 2007;109:1863-1869.
26. Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1269-75.
27. Eilber FC, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004; 240:686.
28. Eiling S, et al. Complete remission of radioresistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin *Br J Dermatol* 2002;147:150-153
29. Fata F, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86:2034.
30. Ferrari A, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98:571.
31. Fiore M, et al. Desmoid-Type Fibromatosis: A Front-Line Conservative Approach to Select Patients for Surgical Treatment. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2587–2593
32. Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1238
33. George S, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1959.
34. George S, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3154-60
35. Gill PS, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:1876
36. Grobmyer SR, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004 Nov;15(11):1667-72.
37. Hansmann A, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20.
38. Heinrich MC, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360.
39. Hensley ML, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824.
40. Hoffman HT, et al. Update in management of head and neck sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:333.

41. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
42. Joensuu H, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO) (abstract LBA1). *J Clin Oncol* 2011; 29:18s:775s
43. Judson I, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001;37(7):870.
44. Karakousis CP, et al. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:150.
45. Keohan ML and Taub, RN. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997; 24:572.
46. Kindler HL, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 10009)
47. Lans TE, et al. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:406.
48. Le Cesne A, et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:576.
49. Leithner A, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol*. 2000 Jan;73(1):21-5.
50. Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1706-1712
51. Little DJ, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002; 95:377.
52. Maki RG, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3133-40.
53. Maki RG, et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002; 100:623.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf)
55. Palumbo R, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 1999; 35:66.
56. Park MS, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4939-47
57. Park SH, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs*. 2012 Jan 25.
58. Penel N, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Annals of Oncology Advance Access published July 9, 2010*
59. Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5269.



60. Pervaiz N, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573.
61. Pisters PW and O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:400.
62. Raney RB, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1312-8. Epub 2011 Feb 28.
63. Raut CP, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325
64. Ray-Coquard I, et al. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist*. 2012 Jan 27
65. Rosenberg SA, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196:305
66. Rutkowski P, et al. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 28:1772-1779,2010.
67. Santoro A, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1537
68. Sawaki A, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*. 2011
69. Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2433.
70. Seiter K, et al. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. *Cancer*. 1993 Apr 1;71(7):2242-4.
71. Siegel R, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29
72. Siehl JM, et al. Ifosfamide/liposomal daunorubicin is a well tolerated and active first-line chemotherapy regimen in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005; 104:611.
73. Singhal N, et al. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs*. 2009 Nov;20(10):953-5.
74. Skubitz KM and Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer*. 2005;104(2):361.
75. Stacchiotti S, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1886-94.
76. Stacchiotti S, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(5):1286.
77. Stacchiotti S, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1130.
78. Stewart S, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related KS. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:683

79. Van Der Graaf WT, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072) (abstract 10002). *J Clin Oncol* 2011; 29:605s
80. Van Glabbeke M, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:150.
81. van Oosterom AT, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer*. 2002;38(18):2397.
82. Wagner AJ, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):835.
83. Walterhouse D, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2011; 29:5895 (abstract 9516).
84. Worden FP, et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m<sup>2</sup> of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with 12 g/m<sup>2</sup> of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor-prognosis soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:105.
85. Yovine A, et al. Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. *J Clin Oncol* 2004; 22:890.

## 15. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ

Το οστεοσάρκωμα αποτελεί το συχνότερο οστικό όγκο, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόλις 5/1.000.000 κατοίκους. Η συχνότητα του είναι μεγαλύτερη κατά την εφηβεία και σε άτομα πάνω των 60 ετών. Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των όγκων επιτυγχάνει την αποφυγή του ακρωτηριασμού στο 80% των περιπτώσεων. Η προσθήκη της χημειοθεραπείας αύξησε το ποσοστό της ίασης των ασθενών που πάσχουν από οστεοσάρκωμα από 20% σε 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### 1. Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, IV + Doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup>, IV

Κάθε 21 ημέρες

**Σημείωση:** Χορηγούνται 3 κύκλοι προεγχειρητικά και 3 μετεγχειρητικά (προτιμάται λόγω πρακτικών πλεονεκτημάτων και δυνατότητας προγνωστικών πληροφοριών ανάλογα με την έκταση της ιστολογικής απάντησης) είτε 6 κύκλοι μετεγχειρητικά

#### 2. Σχήμα API-AI

Adriamycin 75mg/m<sup>2</sup> IV + Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> IV + Ifosfamide 1,5g/m<sup>2</sup>/d IV D1-3

Εναλλασσόμενο ανά 15 ημέρες με AI, παραλείποντας την Ifosfamide, με κάλυψη με G-CSF, χαρακτηρίζει έναν κύκλο. Χορηγούνται 2-3 κύκλοι και συνεχίζει.

#### 3. T-10<sup>A</sup>

- Methotrexate 12 g/m<sup>2</sup>, IV
- Leucovorine 15 mg κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV /εβδομάδες: 0,1,5,6,13,14,18,19,23,24,37,38 ή glucarpidase σε ασθενείς με καθυστερημένη κάθαρση κρεατινίνης λόγω διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας (50Units/kg IV bolus άπαξ)

Εγχείρηση τη 10<sup>η</sup> εβδομάδα

- Doxorubicin 37,5 mg/m<sup>2</sup> x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 2,7,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV

εβδομάδα: 20

- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV
- Bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV / εβδομάδες: 15,31,34,39,42

#### 4. T-10B:

- Methotrexate 12 g/m<sup>2</sup>, IV
- Leucovorin 15 mg, κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV / εβδομάδες: 3,4,8,9,13,14,18,19,23,24,37,38
- Doxorubicin 37,5 mg/m<sup>2</sup> x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 5,10,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV / εβδομάδα: 20
- Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV
- Bleomycin 15 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m<sup>2</sup> x 3 ημέρες, IV
- εβδομάδες: 15,31,34,39,42

**Σημείωση 1:** Τα χαμηλής κακοήθειας επιφανειακά οστεοσαρκώματα και κυρίως τα παραοστικά μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με εγχείρηση.

**Σημείωση 2:** Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο επί μη πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης.

**Σημείωση 3:** Επί μη καλής απάντησης στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία (κάτω από 90% νέκρωση) χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σχήματα με χρήση άλλων παραγόντων (Ifosfamide/Etoposide).

**Σημείωση 4:** Ασθενείς με 1-2 εξαιρέσιμες πνευμονικές μεταστάσεις, θα πρέπει να χειρουργούνται μετά τη χημειοθεραπεία εφόσον οι μεταστάσεις είτε εμφανίσθηκαν εξαρχής είτε αναπτύχθηκαν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας.

**Σημείωση 5:** Η προσθήκη του ανοσοτροποποιητικού παράγοντα mifamurtide στην μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής επιβίωσης και τάση για αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε τυχαioποιημένη μελέτη (35). Έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με τα καθιερωμένα σχήματα για τη θεραπεία υψηλού βαθμού κακοήθειας, χειρουργήσιμου, μη μεταστατικού οστεοσαρκώματος, μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εκτομή, σε άτομα ηλικίας 2-30 ετών, εκτός κλινικών μελετών.

#### **ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ)**

Στην υποτροπή ενδείκνυται η χημειοθεραπεία και η αφαίρεση (αν αυτό είναι δυνατό) της τοπικής νόσου ή των πνευμονικών μεταστάσεων (βλ. σημείωση 4 στην προηγούμενη ενότητα).

Στους ασθενείς που έχουν ήδη πάρει θεραπεία με τα σχήματα υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης χρησιμοποιείται ο συνδυασμός Ifosfamide /Etoposide με ή χωρίς Carboplatin

Ifosfamide 1800 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Mesna 2880 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-2

Κάθε 21 ημέρες, με αιματολογική υποστήριξη

Ως θεραπεία διάσωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός Gemcitabine/Docetaxel.

Gemcitabine 675 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 1, 8) με ροή 10 mg/m<sup>2</sup>/min, IV + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (ημέρα 8), IV + G-CSF (μέρες 9-15)

Κάθε 21 ημέρες

### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

**Όλα πρακτικά τα φάρμακα είναι εκτός ενδείξεων.** Είναι παλιά φάρμακα, χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζονται από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (20). Η χρήση των **Gemcitabine, Docetaxel** υποστηρίζεται από τις μελέτες (33,34) και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (20). Θα πρέπει να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacci, G, Bertoni, F, Longhi, A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003; 97:3068.
2. Bielack, SS, Kempf-Bielack, B, Winkler, K, et al. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996; 14:683.
3. Chawla, SP, Sankhala, KK, Chua, V, et al. A phase II study of AP23573 (an mTOR inhibitor) in patients (pts) with advanced sarcomas (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 24: 833s.
4. Eilber, F, Giuliano, A, Eckardt, J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21.
5. Ferguson, WS, Goorin, AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19:292.
6. Ferrari, S, Bertoni, F, Mercuri, M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol* 2001; 12:1145.
7. Gelderblom H, Sydes MR, Morgan RC, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: Data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26: (suppl, abstr 10505)
8. Goorin, AM, Schwartzentruber, DJ, Devidas, M, et al. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21:1574.
9. Harris, MB, Gieser, P, Goorin, AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3641.
10. Huvos, A. *Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, Prognosis*, 2<sup>nd</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
11. Kager, L, Zoubek, A, Potschger, U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21:2011
12. Le Vu, B, de Vathaire, F, Shamsaldin, A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. *Int J Cancer* 1998; 77:370.
13. Leu, KM, Ostruszka, LJ, Shewach, D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1706.
14. Lewis, IJ, Weeden, S, Machin, D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 2000; 18:4028.
15. Link, MP, Goorin, AM, Horowitz, M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991; :8.
16. Machak, GN, Tkachev, SI, Solovyev, YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:147.
17. Meyers, P, Schwartz, C, Bernstein, M, et al. Addition of ifosfamide and muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate improves event-free survival in localized osteosarcoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:367a
18. Meyers, PA, Heller, G, Healey, J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10:5.

19. Meyers, PA, Schwartz, CL, Krailo, M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bone.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf)
21. Ozaki, T, Flege, S, Kevric, M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the cooperative osteosarcoma study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:334.
22. Ozaki, T, Flege, S, Liljenqvist, U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002; 94:1069.
23. Patel, SJ, Lynch, JW Jr, Johnson, T, et al. Dose-intense ifosfamide/doxorubicin/cisplatin based chemotherapy for osteosarcoma in adults. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:489.
24. Provisor, AJ, Ettinger, LJ, Nachman, JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:76.
25. Sissons, HA. The WHO classification of bone tumors. *Recent Results Cancer Res* 1976; :104
26. Smeland, S, Muller, C, Alvegard, TA, Wiklund, T. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII. Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2002; 39:488.
27. Souhami, RL, Craft, AW, Van der, Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997; 350:911.
28. Tap WD, Eilber FR, Rosen G, et al. Long-term follow-up (>20 years) for one of the original randomized prospective trials evaluating adjuvant chemotherapy in patients with high-grade operable osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 10514)
29. Unni, KK. Osteosarcoma. In: Dahlin's Bone Tumors. 5<sup>th</sup> edition. General aspects and data on 11,087 cases, Unni, KK (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.143.
30. UpToDate edition 17.1 (10v 2009)
31. Zalupski, MM, Rankin, C, Ryan, JR, et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma—A Phase II trial: southwest oncology group study 9139. *Cancer* 2004; 100:818.
32. Zelcer, S, Kellick, M, Wexler, LH, et al. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:638.
33. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008;113:419-425
34. Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45:177-181.
35. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26(4), 633-638 (2008).

## 16. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING

Η οικογένεια των σαρκωμάτων Ewing αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας ως 25 ετών. Περιλαμβάνει το οστικό σάρκωμα Ewing και το μη-οστικό (νευροεκτοδερμικός όγκος και όγκος του Askin). Το 70% των ασθενών είναι μικρότεροι των 20 ετών και συνήθως αντιμετωπίζονται σε παιδιατρικές ογκολογικές μονάδες. Το 80-90% των ασθενών θα εμφανίσει μεταστάσεις αν δε χορηγηθεί συστηματική χημειοθεραπεία. Η χρησιμοποίηση εντατικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων έχει διπλασιάσει την 5ετή επιβίωση τα τελευταία 30 χρόνια, από το 30% στο 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

### A. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

#### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

##### VDCA/IE

Vincristine 2 mg/m<sup>2</sup> (μέχρι maximum 2mg), ημέρα 1, IV  
κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13,15,17

Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV  
κύκλοι: 1,3,5,7,9

Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV  
κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13,15,17

Actinomycin-D 1,25 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1 (μέχρι maximum 2,5 mg)  
κύκλοι: 11,13,15,17

Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV  
κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14,16

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV  
κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14,16

Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 21 ημέρες για σύνολο 17 κύκλων

**Σημείωση 1:** Γίνονται εισαγωγικά οι 4-6 κύκλοι και στη συνέχεια μετά την τοπική θεραπεία, επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, ακολουθούν οι υπόλοιποι κύκλοι.

**Σημείωση 2:** Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά την εγχείρηση γίνεται μόνο σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων.



**Σημείωση 3:** Σε ασθενείς με μη-καλή ανταπόκριση στους πρώτους κύκλους θεραπείας ακολουθείται ακτινοθεραπεία ή/και εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και στη συνέχεια παρηγορική χημειοθεραπεία.

## **B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ**

### **1. VDCA**

Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> (μέχρι maximum 2mg), ημέρα 1, IV + Doxorubicin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV

κύκλοι: 1-5

Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Actinomycin-D 1,25 mg/m<sup>2</sup> (μέχρι maximum 2,5mg)

Μετά από τον 6<sup>ο</sup> κύκλο

Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 21 ημέρες

### **2. IE**

Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5, IV

Κάθε 21 ημέρες

### **3. Cyclophosphamide and topotecan**

### **4. Temozolomide and irinotecan**

**Σημείωση 1:** Το σχήμα 2 χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν λάβει VDCA.

**Σημείωση 2:** Στη μεταστατική νόσο δε βρέθηκε ότι βοηθάει η χορήγηση Ifosfamide/Etoposide μαζί με VDCA ή η χρήση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας μαζί με μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

**Σημείωση 3:** Η χρήση ακτινοβολίας κρίνεται κατά περίπτωση.

## **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

**Όλα τα φάρμακα δεν έχουν ένδειξη.** Είναι παλιά φάρμακα χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (14). Η χρήση των **topotecan, temozolomide** και **irinotecan** -που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία διάσωσης- υποστηρίζεται από τις μελέτες 24-30 και από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (14). **Όλα τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. p.187.
2. Bacci, G, Forni, C, Longhi, A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40:73.
3. Barker, LM, Pendergrass, TW, Sanders, JE, Hawkins, DS. Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:4354.
4. Bertuzzi, A, Castagna, L, Nozza, A, et al. High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: Clinical and molecular results from a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2181.
5. Burdach, S, van Kaick, B, Laws, HJ, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup Study EICESS. *Ann Oncol* 2000; 11:1451
6. Cotterill, SJ, Ahrens, S, Paulussen, M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108.
7. Craft, A, Cotterill, S, Malcolm, A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3628.
8. Grier, HE, Krailo, MD, Tarbell, NJ, Link, MP. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694.
9. Grier, HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:991
10. Kolb, EA, Kushner, BH, Gorlick, R, et al. Long-Term Event-Free Survival After Intensive Chemotherapy for Ewing's Family of Tumors in Children and Young Adults. *J Clin Oncol* 2003; 21:3423.
11. Ladenstein, R, Lasset, C, Pinkerton, R, et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: A report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:697.
12. Laurence, V, Pierga, JY, Barthier, S, et al. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:301.
13. Miser, JS, Krailo, MD, Tarbell, NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2873.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/bone.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf)
15. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1664.
16. Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al. Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984-1990--ten-year results of the Scandinavian Sarcoma Group Protocol SSGIV. *Acta Oncol* 1998; 37:375.
17. Paulussen, M, Ahrens, S, Craft, AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3044.

18. Paulussen, M, Ahrens, S, Dunst, J, et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19:1818.
19. Pinkerton, CR, Bataillard, A, Guillo, S, et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37:1338.
20. Rodriguez-Galindo, C, Spunt, SL, Pappo, AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:276.
21. UpToDate edition 17.1 (Iαv 2009)
22. Whelan, JS, Burcombe, RJ, Janinis, J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002; 13:23.
23. Womer, RB, Daller, RT, Fenton, JG, Miser, JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer* 2000; 36:87.
24. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:152-159.
25. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:795-800
26. Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, Wollner N, Cheung NK. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35:468-474
27. Saylor RL, 3<sup>rd</sup>, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3463-3469.
28. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:1029-1034.
29. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2004;10:840-848.
30. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48: 132-139

## 17. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Οι όγκοι του εγκεφάλου αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων των ενηλίκων όπου κάθε υποκατηγορία έχει τη δική της βιολογία, πρόγνωση και θεραπεία. Οι όγκοι της γλοίας αποτελούν το 40% των όγκων του εγκεφάλου στον ενήλικα, ακολουθούμενοι σε συχνότητα από το μηνιγγίωμα, με 28%. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας συνεχώς αυξάνει τόσο σε επικουρική χορήγηση όσο και σε μη χειρουργήσιμους όγκους. Οι όγκοι εμβρυικής προέλευσης (μυελοβλάστωμα, όγκοι από γεννητικά κύτταρα) αποτελούν ιδιαίτερη υποκατηγορία, που χρειάζεται συνδυασμένη αντιμετώπιση με χειρουργική εκτομή, χημειο- και ακτινοθεραπεία, κατά προτίμηση σε εξειδικευμένο κέντρο.

### A. LOW-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ LOW-GRADE ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑΤΑ

Αντιμετωπίζονται με χειρουργική εξαίρεση όπου είναι δυνατόν, και σε περίπτωση πλήρους αφαίρεσης, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς υποβάλλονται σε παρακολούθηση. Η ακτινοθεραπεία (A/Θ), είτε ως κύρια θεραπευτική προσέγγιση σε ανεγχείρητους όγκους είτε ως επικουρική θεραπεία μετά από μη πλήρη εκτομή, και η χημειοθεραπεία (X/Θ) δυνατόν να χορηγηθούν σε πολλούς ασθενείς, μολονότι ο βέλτιστος χρόνος και η διαδοχή αυτών των θεραπειών δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια. Στην υποτροπή, τα low-grade αστροκυττώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με A/Θ και τα low-grade ολιγοδενδρογλοιώματα με X/Θ, με βάση την διαφορετική ευαισθησία τους προς αυτές τις θεραπείες.

### B. HIGH-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ( WHO grade III: Αναπλαστικό αστροκύττωμα και WHO grade IV: Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα)

Η τρέχουσα θεραπεία εκλογής είναι η μέγιστη χειρουργική αφαίρεση (κυρίως σε νέους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση, PS 0-1) και ακολούθως κλασματική A/Θ με ή χωρίς X/Θ. Η συνολική δόση A/Θ τυπικά φθάνει στα 50-60 Gy με ημερήσια δόση 1,8-2,0 Gy. Ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολομίδης καθώς και επικουρική χορήγηση της για 6 μήνες συνιστάται για ασθενείς ηλικίας 18-70 ετών που είναι κατάλληλοι για ριζική θεραπεία. Ακόμη, η τεμοζολομίδα μπορεί να χορηγηθεί και σε άλλες συνθήκες (PS 2, μετά από βιοψία μόνο, ηλικία >70, ενδιάμεσου βαθμού γλοίωμα). Επιγενετική ανενεργοποίηση του ενζύμου επιδιόρθωσης του DNA methylguanine methyltransferase (MGMT) φαίνεται ότι είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγων για την έκβαση. Οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν φέρουν μεθυλίωση του προαγωγέα της MGMT (promoter methylation) είναι λιγότερο πιθανό να επωφεληθούν από την τεμοζολομίδα και άλλους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η μετεγχειρητική τοπική εφαρμογή καρμουςτίνης (BCNU) με μορφή αργά αποδεσμευμένων πολυμερών (wafers) δείχνει οριακό όφελος.

Στην υποτροπή, το standard of care θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι αμφιλεγόμενο. Επαναθεραπεία μπορεί να είναι στερεοτακτική A/Θ, επανεκτομή, τεμοζολομίδα, συστηματική χ/θ ή εφαρμογή πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Μεταξύ των νέων στοχευουσών θεραπειών το bevacizumab έδειξε κλινική δραστηριότητα είτε

σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με irinotecan με υποσχόμενο ποσοστό progression free survival στους 6 μήνες.

### **Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ**

Η χειρουργική εκτομή, η A/Θ και η X/Θ χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση τους. Η συνολική εξαίρεση του όγκου αποτελεί το βασικό βήμα στην αντιμετώπιση τους και ο βαθμός της αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Μεγάλες μελέτες φάσης III επικουρικής ΧΜΘ με συνδυασμό procarbazine, lomustine και vincristine έδειξαν ότι βελτιώνει την progression free survival αλλά όχι τη συνολική επιβίωση. Κλινικές μελέτες επίσης υποδεικνύουν χημειοευσαιθησία στην temozolomide. Η X/Θ ολοένα και περισσότερο υποκαθιστά την A/Θ σαν αρχική μετεγχειρητική αντιμετώπιση με την A/Θ να προστίθεται είτε μετά το τέλος της χ/θ είτε κατά την εμφάνιση υποτροπής/επιδείνωσης. Η απώλεια αλληλίου του χρωμοσώματος 1 είναι ένας σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας χημειοευσαιθησίας, ενώ η συνδυασμένη απώλεια των χρωμοσωμάτων 1p και 19q είναι ισχυρός παράγων χημειο-ευσαιθησίας (PCV ή τεμοζολομίδη), progression free survival και συνολικής επιβίωσης.

### **ΣΧΗΜΑΤΑ**

1. Temozolomide 75mg/m<sup>2</sup>/d PO για 6-7 εβδομάδες συνεχώς ταυτόχρονα με A/Θ 2Gy/d για 5ημέρες/εβδομάδα για 6-7 εβδομάδες ακολουθούμενη από Temozolomide 150-200mg/m<sup>2</sup> PO d1-5 κάθε 4εβδομάδες για 6 κύκλους.
2. Temozolomide 150-200mg/m<sup>2</sup> PO d1-5 κάθε 4εβδομάδες για 6 κύκλους.
3. **BCNU** (Carmustine) 200mg/m<sup>2</sup> IV d1 κάθε 8 εβδομάδες για 6 κύκλους μαζί με A/Θ  
Εμφύτευμα BCNU (carmustine wafer 7,7 mg): 1-8 εμφυτεύματα (max 61,4 mg)
4. Συνδυασμένη X/Θ  
**PCV:**  
CCNU 110 mg/m<sup>2</sup> PO d1  
Procarbazine 60mg/m<sup>2</sup> PO d8-21  
Vincristine 1.4mg/m<sup>2</sup>(max 2mg) IV d8+29  
Επανάληψη κάθε 6 εβδομάδες

Ή

**CCNU** 100mg/m<sup>2</sup> PO d1  
Procarbazine 100mg/m<sup>2</sup> PO d1-10  
Vincristine 1.5mg/m<sup>2</sup>(max 2mg) IV d1  
Επανάληψη κάθε 6 εβδομάδες (maximum 12 κύκλοι)

5. Bevacizumab 10mg/kg + Irinotecan 180mg/m<sup>2</sup>, κάθε 2 εβδομάδες μέχρι επιδείνωσης της νόσου

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Τα Bevacizumab+irinotecan υποστηρίζονται από την έγκριση του Bevacizumab από το FDA (41), τις κατευθυντήριες γραμμές (42,43) και από πολλές μελέτες (27-31, 33-41). Επίσης η vincristine από τις κατευθυντήριες γραμμές (42,43).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brandsma D,van den Bent MJ. Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant gliomas. *Curr.Opin.Oncol* 19;2007:598-605
2. Butowski NA et al. .Diagnosis ad treatment of recurrent high-grade astrocytoma.*J Clin Oncol* 24;2006:1273-1280
3. DeAngelis LM. Medical progress:Brain tumors.*N Engl J Med* 344;2001:114-23
4. Eichler AF,Loeffler JS.Multidisciplinary mamagement of brain metastases.*Oncologist* 12;2007:884-898
5. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group.Chemotherapy in adult high-grade glioma:a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12randomized trials.*Lancet* 359;2002:1011-1018
6. Grier JT,Batchelor T.Low -grade glioma in adults.*Oncologist* 11;2006:681-693
7. Jaeckle KAet al. Current strategies in treatment og oligodendroglioma:evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 24;2006:1246-1252.
8. Sathornsumetee S et al. Molecularly targeted therapy for malignant glioma.*Cancer* 110;2007:13-24
9. Schiff D et al. Outcome in adult low-grade glioma:the impact of prognostic factors ad treatment.*Neurology* 69;2007;1366-73
10. Stupp R et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma:standard of care and future directions.*J Clin Oncol* 25;2007;4127-36
11. Chinot O=L.et al. Safety and efficacy of temozolamide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19;2001:2449-55
12. Chinot O-L et al.Phase II study of temozolamide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly population. *Cancer* 100;2004:2208-14
13. Van den Bent MJ et al.Second-line chemotherapy with temozolamide in recurrent oligodendroglioma after PCV chemotherapy:EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972.*Ann Oncol* 14;2003:599-602
14. Van den Bent MJ et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolamide in recurrent oligodendroglial tumors:EORTC Brain Tumor Group study 26971.*J Clin Oncol* 21;2003:2525-28
15. Mirimanoff R-O et al. Radiotherapy and temozolamide in newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24;2006;2563-69
16. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma.*N Eng J Med* 352;2005;987-996
17. Stupp R et al.Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolamide followed by adjuvant temozolamide.*J Clin Oncol* 20;2002:1375-82
18. Buckner JC et al. Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme:North Central Cancer Treatment Group 937252and Southwest Oncology Group9503 trial.*J Clin Oncol* 24;2006;3871-79
19. Walker MD et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery.*N Engl J Med* 303;1980:1323-29
20. Brandes AA et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine,lomustine and vincristine chemotherapyin anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy.A phase II study.*Cancer* 101;2004:2079-85

21. Van den Bent MJ et al. Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine improves progression free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a randomized EORTC phase III trial. *J Clin Oncol* 24;2006;2715-22
22. Caincross G et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone or pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24;2006;2707-14
23. Prados MD et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58;2004:1147-52
24. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 19;2001:509-18
25. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10): 997–1003
26. Lo HW, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. Constitutively activated STAT3 frequently co-expresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to Iressa and alkylators. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6042–6054.
27. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2005;7:369.
28. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253–1259.
29. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology.* 2008;70(10):779–787.
30. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):740–745.
31. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733–4740.
32. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83(5):588–593.
33. Kang TY, Jin T, Elinzano H, Peereboom D. Irinotecan and bevacizumab in progressive primary brain tumors, an evaluation of efficacy and safety. *J Neurooncol.* 2008;89(1):113–118.
34. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol.* 2009;91(3):329–336.
35. Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer.* 2009;115:1734-1743
36. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol.* 2009;91:359-367
37. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology.* 2009;72:1601-1606.
38. Chamberlain MC, Wei-Tsao DD, Blumenthal DT, Glantz MJ. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent temozolomide-refractory anaplastic astrocytoma. *Cancer.* 2008;112:2038-2045
39. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent oligodendrogliomas. *J Neurooncol.* 2002;59:157-163



40. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 2010 Jul 27. [Epub ahead of print]
41. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist*. 2009 Nov;14(11):1131-8. Epub 2009 Nov 6
42. NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Central Nervous System Cancers
43. Stupp R, Tonn J-C, Brada M, et al. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v190-v193.

## 18. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου έχει ετήσια επίπτωση 15-20 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους. Είναι ξεκάθαρη η συσχέτιση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ με την ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Ο ιός HPV (και ιδιαίτερα ο τύπος 16) ευθύνεται για την παθογένεση πολλών καρκίνων του στοματοφάρυγγα, ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κατανάλωσης καπνού ή αλκοόλ. Η ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής-τραχήλου απαιτεί την άριστη συνεργασία χειρουργών, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δημιουργούν συχνά έντονα λειτουργικά προβλήματα στους ασθενείς, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την αντιμετώπισή τους από εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα.

### ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η χημειοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη σε μεταστατική νόσο και ανεγχείρητη υποτροπή. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικώς (εισγωγική χημειοθεραπεία) σε εγχειρήσιμους και μη εγχειρήσιμους τοπικά προχωρημένους όγκους (στάδια III, IV). Πρωτόκολλα σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας δυνατόν να χρησιμοποιηθούν προεγχειρητικώς, ως εισγωγική θεραπεία (σε εγχειρήσιμους και μη εγχειρήσιμους όγκους), μετεγχειρητικώς (επικουρική θεραπεία) και σε ασθενείς με προοπτική διατήρησης λάρυγγος.

#### Σχήματα

##### 1. PF:

Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5 σε IV συνεχή έγχυση  
Κάθε 21 ημέρες

##### 2. PF + Cetuximab:

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV (φόρτιση), και ακολούθως, μετά 1 εβδομάδα:

Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>, ανά εβδομάδα, IV, + Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-4 σε IV συνεχή έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

##### 3. DCF

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, IV + Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, IV + 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> μέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

Ή

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + 5 -FU 1000 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1-4 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

4. Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV + Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1, IV Κάθε 21 ημέρες (TP)

5. Cisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup>, IV + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV Κάθε 21 ημέρες (CP)

6. Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, IV + Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, IV + Ifosfamide 1000 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1-3 σε συνεχή IV έγχυση (TIP)

Κάθε 21 ημέρες

7. Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, IV + 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση  
Κάθε 28 ημέρες (CF)

8. Methotrexate 40mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως IV

#### **Σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία:**

1. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 22, 43, IV.
2. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, εβδομαδιαίως, IV.
3. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Carboplatin, AUC 5, ανά 21 ημέρες, IV
4. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cetuximab (δόση εφόδου 400mg/m<sup>2</sup>, IV, 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της ΑΚΘ και ακολούθως 250mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως,

**Σημείωση 1:** Στις συνδυασμένες χημειοθεραπείες αντί της Cisplatin, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Carboplatin στη δόση τρών AUC 5.

**Σημείωση 2:** Ο συνδυασμοί PF και Cisplatin/Paclitaxel έχουν δείξει ισοδυναμία, αλλά η Paclitaxel δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

**Σημείωση 3:** Ο συνδυασμός DCF δίδεται σε πρωτόκολλα εισαγωγικής χημειοθεραπείας.

**Σημείωση 4:** Στη μεταστατική νόσο, σε σχήματα που χρησιμοποιείται το Cetuximab, το τελευταίο συνεχίζεται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανταπόκριση και μέχρις επιδεινώσεως της νόσου.

**Σημείωση 5:** Η MTX χορηγείται συνήθως ως θεραπεία διάσωσης ή σε ασθενείς με χαμηλό PS ή σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Δε χορηγείται συγχρόνως με ακτινοθεραπεία.

**Σημείωση 6:** Η Carboplatin έχει μικρότερη ακτινοευαισθητοποιό δράση από τη Cisplatin. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με ακτινοθεραπεία εναλλακτικώς σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης Cisplatin.

**Σημείωση 7:** Ο συνδυασμός Cetuximab με πλατινούχο χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντος τοπικά εκτεταμένου και μεταστατικού πλακώδους καρκίνου της περιοχής κεφαλής και τραχήλου.

**Σημείωση 8:** Υπάρχουν πρωτόκολλα π.χ.: Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Paclitaxel, 5-FU/Hydroxyurea, κλπ συνδυασμένης ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας που πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε επιλεγμένους ασθενείς, λόγω σημαντικής τοξικότητας.

**Σημείωση 9:** Στον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ρινοφάρυγγος χορηγείται θεραπεία εφόδου με σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία και ακολουθεί η συμπληρωματική χημειοθεραπεία (3 κύκλοι PF). Πάντως, δεν έχει αποδειχτεί όφελος προς την επιβίωση από την προσθήκη της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.

Σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο ρινοφάρυγγα χρησιμοποιούνται συνδυασμοί χημειοθεραπείας με πλατίνα. Άλλοι δραστικοί παράγοντες, που μπορούν να χορηγηθούν και ως μονοθεραπεία, είναι οι: gemcitabine (δεν έχει έγκριση), paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin.

**Σημείωση 10:** Σε ασθενείς με προχωρημένο εγχειρήσιμο ή ανεγχείρητο καρκίνο η εισαγωγική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό DCF έχει δείξει όφελος στην επιβίωση.

**Σημείωση 11:** Τα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος δεν πρέπει να θεωρηθούν σαν πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή, αλλά να εφαρμόζονται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο περιεγχειρητικής νοσηρότητας και σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε λαρυγγεκτομή. Απαιτείται συζήτηση και έγκριση από τον ασθενή.

**Σημείωση 12:** Στα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος μπορεί να χρησιμοποιηθεί εισαγωγική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό DCF (2-3 κύκλοι) και ακολούθως (στους ασθενείς με ανταπόκριση) να γίνεται σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν πλήρη ανταπόκριση θα πρέπει να γίνεται λαρυγγεκτομή ή/και λεμφαδενικός καθαρισμός υπολειμματικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.

**Σημείωση 13:** Η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικώς σε όγκους σιελογόνων αδένων, όταν υπάρχει υπολειμματική νόσος, ή σε grade 3 αδеноκαρκινώματα ή σε περιπτώσεις λεμφαδενικής μετάστασης με εξωκαψική επέκταση, διήθησης λεμφαγγείων, νεύρων. Παρ' όλα αυτά η υπεροχή της μεθόδου έναντι μόνης ακτινοθεραπείας δεν είναι απολύτως τεκμηριωμένη σε τυχαιοποιημένες μελέτες

**Σημείωση 14:** Ως επικουρική χημειοθεραπεία σε αδеноκαρκίνωμα σιελογόνων αδένων (grade 3) και σε ανεγχείρητους ή/και μεταστατικούς όγκους σιελογόνων αδένων (κυψελιδικό, αδενοκυστικό, αδеноκαρκίνωμα), μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σχήμα CAP (Cyclophosphamide-500/Adriamycin-50/Cisplatin-50).

**Σημείωση 15:** Σε καρκίνο στοματοφάρυγγα θα πρέπει να προτείνεται έλεγχος για HPV με *in situ* υβριδισμό καθώς και ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της πρωτεΐνης p16. Με τα ως τώρα

δεδομένα, τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για HPV και p16 δεν επηρεάζουν τη θεραπευτική απόφαση, έχουν όμως προγνωστική σημασία.

#### **ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ**

Η **Paclitaxel** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου, αλλά θα πρέπει να χορηγείται μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος.

Η **Carboplatin** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου. Μπορεί να υποκαταστήσει την cisplatin σε ασθενείς που δεν μπορούν να τη λάβουν. **Πρέπει να χορηγείται χωρίς ιδιαίτερη αιτιολόγηση.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88: 876
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002.
4. ASCO, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3693-704.
5. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945.
6. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Phase III study of high dose radiation with or without cetuximab in the treatment of locoregionally advanced squamous cell cancer of the head and neck (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 489s.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Engl J Med* 2006;354:567-78
8. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004;22:5505.
9. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 14.
10. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8646.
11. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081.
12. Chan AT, Ngan R, Teo P, et al. Final results of a phase III randomized study of concurrent weekly cisplatin-RT versus RT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 492a.
13. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):163-71. Epub 2011 Dec 7.
14. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez CA, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 713.
15. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2065.

16. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562.
17. Haraf DJ, Rosen FR, Stenson K, Argiris A. Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5936.
18. Hitt R, Lopez-Pousa, A, Rodriguez, M, et al. Phase III study comparing cisplatin (P) plus 5-FU (F) versus P, F, and paclitaxel (T) as induction therapy in locally advanced head and neck cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:496
19. Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 720.
20. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685.
21. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8.
22. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643.
23. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890.
24. Licitra L, Cavina R, Grandi C et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996; 7: 640.
25. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631.
26. Murphy B, Li Y, Cella D, et al. Phase III study comparing cisplatin 5-fluorouracil versus cisplatin paclitaxel in metastatic/recurrent head neck cancer (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 224a.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf)
28. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppodidi Studio Sui Tumori Della Testa E Del Coloo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 265.
29. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949.
30. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 Suppl):S112-S114.
31. Posner MR, Hershock D, Le-Lann L, et al. Docetaxel added to Induction Therapy in Head and Neck Cancer. *ASCO* 2006
32. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15.
33. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; 93: 279.

34. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; 93: 279.
35. Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 88.
36. Vermorken J, Mesia R, Vega V, et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study [abstract]. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2007;25:6091.
37. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 490s.
38. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
39. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008 Jan;61(1):33-8. Epub 2007 Mar 20



## 19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες σε όλο τον κόσμο κυρίως λόγω της αύξησης του μικροθλωματώδους ιστολογικού υποτύπου. Η χρήση υπέρηχων και FNA έχουν επιπλέον αυξήσει την διαγνωστική ικανότητα.

Το 60%-80% των καρκίνων θυρεοειδούς που διαγιγνώσκονται σήμερα ανήκουν στον μικροθλωματώδη τύπο και έχουν εξαιρετική πρόγνωση.

Ο μοναδικός περιβαλλοντικός παράγοντας που αποδεδειγμένα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία και ειδικά στην περίπτωση του μικροθλωματώδους τύπου η έκθεση σε αυτή σε νεαρά ηλικία.

Παρά την αύξηση της επίπτωσης, η θνησιμότητα από αυτόν τον καρκίνο μειώνεται τα τελευταία 30 χρόνια (-25% περίπου στην Ε.Ε.).

### A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Της αρχικής θεραπείας πάντοτε πρέπει να προηγείται αξιολόγηση της κατάστασης των λεμφαδένων του τραχήλου με την χρήση υπέρηχων. Στη συνέχεια γίνεται ολική ή σχεδόν ολική θυροειδεκτομή όταν η διάγνωση έχει γίνει πριν τη χειρουργική επέμβαση και ο όγκος είναι  $\geq 1$  cm η ανεξάρτητα μεγέθους και ιστολογικού τύπου εάν υπάρχει μεταστατικός, πολυεστιακός ή οικογενής διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς.
- Το όφελος της προφυλακτικής τραχηλικής λεμφαδενεκτομής σε απουσία προσβολής των λεμφαδένων δεν είναι σαφές.
- Μετά την χειρουργική επέμβαση χορηγείται συνήθως  $^{131}\text{I}$  με στόχο την καταστροφή εναπομείναντος θυρεοειδικού ιστού και πιθανόν μικροσκοπικού υπολειπόμενου όγκου (συνήθης δόση 3700MBq  $^{131}\text{I}$ ).
- Έχουν καθορισθεί μετά από ομοφωνία (European Consensus) 3 κατηγορίες κινδύνου όπου η καταστροφή με την χρήση  $^{131}\text{I}$  μπορεί να έχει ένδειξη.

### ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Δεν υπάρχει ένδειξη [μονήρης εστία T1 (< 1cm) No Mo, χωρίς την επέκταση πέραν της κάψουλας του θυρεοειδούς, ευνοϊκή ιστολογική εικόνα]

### ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Απόλυτη Ένδειξη (T3, T4 ή N1 ή M1)

## ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πιθανή ένδειξη [T1 (> 1 cm) ή T2 No Mo ή πολυεστιακός T1 No Mo ή μη ευνοϊκή ιστολογική εικόνα. Η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Μελέτες φάσης II-III που έχουν γίνει μέχρι σήμερα με την χορήγηση αναστολέων της Τυροσινικής Κινάσης (TKI) όπως Sorafenib, Sunitihib, Gefitinib, Axinitib και Motesanib biphosphate σε διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς έδειξαν μερική ανταπόκριση (14%-32%) και σταθεροποίηση της νόσου (50%-67%).

## B. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε προχωρημένη νόσο η χημειοθεραπεία (μονο-η συνδυασμού) δεν έχει δείξει σημαντικό όφελος (ανταπόκριση <20%)

Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιούνται είναι:

- Δοξορουμπικίνη, επιρουμπικίνη
- Δακαρβαζίνη
- Στρεπτοζοκίνη
- 5-φθοριο-ουρακίλη

Η Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε παρουσία τοπικής επέκτασης. Στην περίπτωση ηπατικών μεταστάσεων ο χημειοεμβολισμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός.

Κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs) εμφανίζεται να έχουν σχετικό κλινικό όφελος (μερική ανταπόκριση και σταθερή νόσο) σε ποσοτό 50-60%, όμως για χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τα 2 έτη (12-24 μήνες).

Το Vandetanib, ένας από του στόματος αναστολέας τυροσινικής κινάσης παράγοντας, πρόσφατα έλαβε έγκριση από το FDA (και προ μηνών και από τον EMA) για την αντιμετώπιση του συμπτωματικού Μυελοειδούς καρκινώματος του Θυρεοειδούς, σε ασθενείς με ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη, εξελισσόμενη ή μεταστατική νόσο. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης μέχρι την υποτροπή.

Το Vandetanib χορηγείται σε δόση 300mg per os ημερησίως, η χρήση του όμως παραμένει περιορισμένη (Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program, REMS) στις ΗΠΑ, κυρίως λόγω της καρδιοτοξικότητας του φαρμάκου: παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έως και αιφνίδιο θάνατο.

Γενικότερα, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που αναφέρονται από τη χορήγηση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης είναι: αιμορραγία, αρτηριακή υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ηπατική τοξικότητα.

**Σημείωση:** ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του ογκογονιδίου *RET* (*Rearranged during Transfection*) μπορεί να έχουν μειωμένο όφελος από τη θεραπεία με Vandetanib σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με μεταλλάξεις του *RET*.

## **Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ**

### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- Δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμα αποτελεσματική θεραπεία για τον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς.
- Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος κυτταροτοξικός παράγοντας σε αναπλαστικά καρκινώματα είναι η δοξορουβικίνη μόνη ή σε συνδυασμό με cisplatin. Τελευταία δοκιμάστηκε η Πακλιταξέλη και έδειξε κάποιο όφελος στην ανταπόκριση, αλλά όχι στην επιβίωση.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y . Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335-1339.
2. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer* 2009;115:3801-3807.
3. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol* 2005;62:156-162.
4. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer* 2008;44:115-122.
5. Fahey TJ 3rd, Reeve TS, Delbridge L. Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over a 30-year period. *Br J Surg* 1995;82:518-520
6. Galanti MR, Hansson L, Bergström R, et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control* 1997;8:205-214.
7. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004;150:133-139.
8. Nagataki S, Aashizawa KS . Cause of childhood thyroid cancer after the chernobyl accident. *Thyroid* 1998;8:115-117.
9. Mettler FA Jr., Williamson MR, Royal HD, et al. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl. *JAMA* 1992;268:616-619.
10. Anspaugh LR, Catlin RJ, Goldman M . The global impact of the Chernobyl reactor accident. *Science* 1988;16(242):1513-1519.
11. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:23-27.
12. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, et al . Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86:149-156.
13. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, et al Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident. *J Radiol Prot* 2006;26:51-67.
14. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al . Cancer mortality in the European Union, 1970–2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008;19:631-640.
15. Dean DS, Gharib H Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-911.
16. Rago T, Vitti P . Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;226:913-928.
17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
18. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al . American Thyroid Association Guidelines Taskforce. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
19. Baloch ZW, LiVolsi VA . Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:929-39.

20. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2092-2098.
21. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-168.
22. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol* 2006;91:926-932.
23. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) <sup>131</sup>I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3542-3546.
24. Cancer Staging Manual. 6th edition. American Joint Committee on Cancer: AJCC, New York, USA: Springer 2002
25. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
26. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-5057.
27. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:76-81.
28. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007;67:434-441.
29. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-87.
30. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the followup of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487-2495.
31. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on <sup>2</sup>-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505
32. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-1472.
33. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al. [<sup>18</sup>F]-2-fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (<sup>131</sup>I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2082-2083.
34. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1342-1348.
35. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-2899.
36. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. for the Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359:31-42. 174

37. Ezra EW Cohen, Lee S, et al . Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study J Clin Onc 2008;28:4708-4713.
38. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al . A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. Thyroid 2008;18:317-323.
39. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al . Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 2008;26:4714-4719.
40. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1:32-40.
41. Jemal A, Murray T, Ward E, et al Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
42. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2009. Jun 29.
43. Kober F, Hermann M, Handler A, Krotla G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2007;25:14065.
44. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005;1(103):1330-1335.
45. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA . Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer 2009;16:17-44.
46. Cantare S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busanero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F . Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Endocrinal Metab 2010;95(3):1365-1369.
47. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15): Abstract 5503
48. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2010;28: 767-772
49. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010;95: 2664-2671
50. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012;30(2): 134-141

## 20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ (ΚΑΠΕ)

Ο ΚΑΠΕ αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα μεταστατικών όγκων στους οποίους η διαγνωστική διερεύνηση αποτυγχάνει να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία κατά την εποχή της διάγνωσης. Ο ΚΑΠΕ αποτελεί το 3 - 5% όλων των κακοήθων όγκων.

Στον ΚΑΠΕ περιλαμβάνονται διαφορετικές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες και διακρίνονται σε υποομάδες φτωχής (80 - 85%) και καλής πρόγνωσης (15 - 20%) (Πίνακας 1).

### Πίνακας 1.

#### Κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες του ΚΑΠΕ

##### Καλής πρόγνωσης

Φτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα της μέσης γραμμής

Γυναίκες με θηλώδες αδenoκαρκίνωμα του περιτοναίου

Γυναίκες με μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα μασχαλιαίων λεμφαδένων

Μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα των τραχηλικών λεμφαδένων

Φτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα

Άνδρες με οστεοβλαστικές μεταστάσεις από αδenoκαρκίνωμα με υψηλά επίπεδα PSA ορού ή ανοσοιστοχημικής έκφρασης

Μεμονωμένο πλακώδες καρκίνωμα βουβωνικών λεμφαδένων

Ασθενείς με μονήρη, μικρή, δυνητικά εξαιρέσιμη μεταστατική εστία

##### Φτωχής πρόγνωσης

Μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα ήπατος (ή/και άλλων οργάνων)

Μη-θηλώδες αδenoκαρκίνωμα περιτοναίου

Πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις από αδenoκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα

Πολλαπλές πνευμονικές ή/και υπεζωκοτικές μεταστάσεις από αδenoκαρκίνωμα

Πολλαπλές οστικές μεταστάσεις από αδenoκαρκίνωμα χωρίς αυξημένα επίπεδα ορού ή ανοσοιστοχημική έκφραση PSA

Η θεραπεία των ασθενών με ΚΑΠΕ θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ομάδα ή υποομάδα που ανήκει ο ασθενής. Ασθενείς με φτωχής πρόγνωσης ΚΑΠΕ μπορούν να αντιμετωπιστούν συνολικά (παρά τη δυσμενή τους πρόγνωση) με μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα (Πίνακας 2). Πρόσφατα αναγνωρίστηκε υπο-ομάδα ασθενών με σπαγχνικές (ιδίως ηπατικές) μεταστάσεις με ανοσοιστοχημική έκφραση CK7-, CK20+, CDX2+ στους οποίους πιθανολογείται μεταστατικός κολοορθικός καρκίνος με απάντηση σε σχήματα με φθοριοπυριμιδίνη και οξαλιπλάτινα ή ιρινοτεκάνη.

**Πίνακας 2.****Χημειοθεραπευτικά σχήματα για ασθενείς με φτωχής πρόγνωσης ΚΑΠΕ****Χημειοθεραπεία (mg/m<sup>2</sup>)**

**Cisplatin 60-75, iv, day 1**  
**Gemcitabine 1000, iv, day 1 & 8**  
**Κάθε 21 ημέρες**

**Cisplatin 75, iv, day 1**  
**Etoposide 100, iv, day 1-3**  
**Κάθε 21 ημέρες**

**Paclitaxel 175, iv, day 1**  
**Carboplatin AUC 5, iv, day 1**  
**Κάθε 21 ημέρες**

**Docetaxel 75, iv, day 1**  
**Carboplatin AUC 5, iv, day 1**  
**Κάθε 21 ημέρες**

**Irinotecan 160, iv, day 1**  
**Oxaliplatin 80, iv, day 1**  
**Κάθε 21 ημέρες**

**Capecitabine 2000, per os, day 1-14**  
**Oxaliplatin 85-130, iv, day 1**

**Fluoropyrimidine με oxaliplatin 85-130 ή**

**Irinotecan 180, day 1** σε περίπτωση σπλαγχνικών μεταστάσεων CK7- CK20+ CDX2+

**Ασθενείς με καλής πρόγνωσης ΚΑΠΕ θα πρέπει να λάβουν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με την υποομάδα στην οποία ανήκουν.** Ουσιαστικά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ανάλογα με τον αντίστοιχο πρωτοπαθή όγκο. Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι ευνοϊκότερη με μεγαλύτερη επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα φτωχής πρόγνωσης (Πίνακας 3).



**Πίνακας 3.****Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καλής πρόγνωσης  
ΚΑΠΕ**

<b>Υποομάδα</b>	<b>Προτεινόμενη θεραπεία</b>	<b>Αντιστοιχία πρωτοπαθούς όγκου</b>
Φτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα μέσης γραμμής	Συνδυασμοί με βάση την Πλατίνη	Εξωγοναδικός όγκος
Φτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα	Συνδυασμοί Πλατίνης και Ετοποσίδης	Μικροκυτταρικός καρκίνος
Γυναίκες με θηλώδες αδenoκαρκίνωμα περιτοναίου	Χειρουργική κυτταρομείωση και συνδυασμοί με βάση την Πλατίνη	Καρκίνος ωοθήκης (Σταδίου III κατά FIGO)
Γυναίκες με μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα μασχαλιαίων λεμφαδένων	Καθαρισμός μασχάλης, μαστεκτομή ή ακτινοθεραπεία μαστού και συμπληρωματική χημειοθεραπεία ή/και ορμονοθεραπεία	Καρκίνος μαστού (Σταδίου II-III)
Μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα τραχηλικών λεμφαδένων	Λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου και ακτινοθεραπεία. Σε προχωρημένα στάδια εισαγωγική χημειοθεραπεία με συνδυασμούς πλατίνης ή ακτινοχημειοθεραπεία	Καρκίνος κεφαλής τραχήλου (τοπικά προχωρημένου)
Άνδρες με οστεοβλαστικές μεταστάσεις από αδenoκαρκίνωμα με υψηλά επίπεδα ορού ή IHC PSA	Ορμονοθεραπεία με ανταγωνιστές LHRH ή/και αντι-ανδρογόνα	Καρκίνος προστάτη (μεταστατικός)

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Pavlidis N, E. Briasoulis, G. Pentheroudakis. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5): v228-v231
2. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: Midway between poor and favourable prognosis? *Cancer Treat Rev.* 2010 ; 28.
3. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;75(1):27-42.
4. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):1-11.
5. Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(7):570-3.
6. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(6):340-8.
7. Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol.* 2009;36(1):65-74.
8. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69(3):271-8.
9. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): a retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):693-700.
10. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol.* 2007;46(5):592-601.
11. Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(4):247-55.
12. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):1990-2005.
13. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol.* 2008 Jun;9(6):596-9.

## **21. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**

Περίπου 60% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και 70% της θνησιμότητας από καρκίνο αφορούν ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Ως συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της γήρανσης του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον.

Το ηλικιακό όριο μετά το οποίο κάποιος ασθενής χαρακτηρίζεται ηλικιωμένος δεν είναι καθορισμένο με σαφήνεια. Η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτήν δε μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια με βάση την χρονολογική ηλικία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μετά τα 70 έτη παρατηρείται μια αυξανόμενη επίπτωση βιολογικών αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία και οδηγούν σε μείωση των λειτουργικών εφεδρειών και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης τοξικότητας από την αντινεοπλασματική θεραπεία. Ως εκ τούτου, αλλά και για πρακτικούς λόγους, η ηλικία των 70 θεωρείται το ηλικιακό σημείο αναφοράς που χρησιμοποιείται συνήθως στις ογκολογικές κλινικές μελέτες.

### **A. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Η Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση (ΠΓΑ) (Multidimensional or Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) είναι μια διαδικασία που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ηλικιωμένων ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης ανεξάρτητα από τον καρκίνο και ο κίνδυνος επιπλοκών από τη θεραπεία, ώστε να σχεδιαστεί καλύτερα η θεραπεία. Η ΠΓΑ αξιολογεί τη λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή, την ύπαρξη σοβαρών συνοδών νοσημάτων, τη διανοητική κατάσταση και τις συναισθηματικές λειτουργίες του, την κοινωνική υποστήριξη, τη θρεπτική κατάσταση, την πολυφαρμακία και την παρουσία ή την απουσία γηριατρικών συνδρόμων. Τα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται στην ΠΓΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

<b>Πίνακας 1. Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση.</b>	
<b>Παράμετρος</b>	<b>Εργαλεία που χρησιμοποιούνται-παράμετροι που εξετάζονται</b>
Λειτουργική κατάσταση	Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL) “Timed Up and Go”
Συνοδά νοσήματα	Charlson index score Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric
Διανοητική κατάσταση	Mini Mental State Examination (MMSE)
Συναίσθημα	Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15)
Θρέψη	Mini Nutritional Assessment
Γηριατρικά σύνδρομα	Άνοια, παραλήρημα, κατάθλιψη, ακράτεια, οστεοπόρωση με κατάγματα, πτώσεις
Πολυφαρμακία	Αριθμός και αναγκαιότητα φαρμάκων, κίνδυνος αλληλεπιδράσεων
Κοινωνικο-οικονομικοί παράμετροι	Οικονομική αυτοτέλεια, πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, παρουσία αξιόπιστου συνοδού προσώπου

Με βάση την ΠΓΑ, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση: α) ασθενείς με πολύ καλή γενική κατάσταση που μπορούν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία, όπως και οι νεώτεροι ασθενείς; β) με ενδιάμεση γενική κατάσταση μπορούν να λάβουν θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο τοξικότητας από αυτή και τέλος γ) ηλικιωμένοι με σοβαρά επηρεασμένη γενική κατάσταση που θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική αγωγή (Πίνακας 2).

<b>Πίνακας 2. Κατηγορίες ηλικιωμένων ασθενών με βάση την ΠΓΑ.</b>		
<b>Κατηγορία</b>	<b>Παράμετροι ΠΓΑ</b>	<b>Θεραπευτική προσέγγιση</b>
Group 1: «Ικανοί» (“fit”)	Καμιά ADL και IADL εξάρτηση Χωρίς σοβαρά συνοδά νοσήματα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου	Θεραπεία όπως των νεώτερων ασθενών
Group 2: «Ευπαθείς» (“Vulnerable”)	IADL αλλά όχι ADL εξάρτηση Ελεγχόμενη συνοδός νοσηρότητα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου Ήπια γνωσιακή έκπτωση	Προσαρμοσμένη θεραπεία Μέτρα αποκατάστασης
Group 3: «Εύθραυστοι» (“Frail”)	ADL εξάρτηση Παρουσία σοβαρής και ανεπαρκώς ελεγχόμενης συνοδού νοσηρότητας Παρουσία γηριατρικού συνδρόμου	Υποστηρικτική αγωγή

## **B. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ**

- Η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί λόγο για τη μη χορήγηση επαρκούς θεραπείας.
- Αιματολογική τοξικότητα
  - Προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων όταν είναι αναγκαία η χορήγηση επαρκούς έντασης δόσης.
  - Μείωση δόσεων όταν ο στόχος της Χ/Θ είναι ανακουφιστικός.
- Νεφρική τοξικότητα
  - Υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης.
  - Τροποποίηση δόσεων Χ/Θ με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).
- Καρδιακή τοξικότητα
  - Προσοχή στη χορήγηση ανθρακυκλινών ή προσπάθεια αντικατάστασής τους σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο.
  - Προσοχή στη χορήγηση trastuzumab σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο.
  - Χρήση λιποσωμιακών μορφών ανθρακυκλινών.

- Νευροτοξικότητα
  - Αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων
  - Εκτίμηση ακοής και αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων σε επηρεασμένη ακοή.
  - Παρακολούθηση παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων cytarabine.
  - Παρακολούθηση περιφερικής νευροπάθειας.
- Οστεοπόρωση
  - Μέτρηση οστικής πυκνότητας κατά τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας με ανδρογονικό αποκλεισμό ή αναστολείς αρωματάσης.
  - Θεραπεία οστεοπόρωσης.
- Γαστρεντερική τοξικότητα
  - Επιθετική ενυδάτωση ασθενών με διάρροιες/εμέτους.
  - Έγκαιρη νοσηλεία και υποστήριξη της θρέψης ασθενών με βλεννογονίτιδα και συνοδό δυσφαγία ή διάρροια.
  - Χορήγηση octreotide σε περιπτώσεις εμμένουσας διάρροιας.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Balducci L, Yates J: General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000; 14: 221-7.
2. Extermann M, Aarpo M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-253.
3. Lichtman S. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004;31-160-174.
4. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;1:14-34.
5. Lyman G, Kuderer N, Agboola O, et al. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control* 2003;10:487-499.
6. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, et al. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:123-8.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Senior Adult Oncology v.2.2012 at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf)

## 22. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

### ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFs)

#### A. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι ενδείξεις για προφυλακτική χορήγηση G-CSFs εξαρτώνται από τον κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας ή άλλων συμβαμάτων σχετικών με ουδετεροπενία, τα οποία δυνητικά μπορούν να επηρεάσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

#### A1. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΚΥΚΛΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

1. Πιθανότητα ανάπτυξης εμπύρετου ουδετεροπενίας > 20%
2. Προηγούμενες χημειοθεραπείες
3. Προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε πύελο ή περιοχή με μεγάλη έκταση μυελού
4. Προηγούμενη εμπύρετος ουδετεροπενία με ίδιας ή μικρότερης έντασης χημειοθεραπευτικό σχήμα/
5. Καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
  - ηλικία πάνω από 65 ετών
  - κακό performance status
  - διήθηση μυελού από τη νόσο
  - ανοσοκαταστολή
  - πρόσφατη χειρουργική επέμβαση
  - ανοικτό τραύμα
  - σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις (νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία, κυρίως αυξημένη χολερυθρίνη)

**Σημείωση 1:** Η πρώτη ένδειξη είναι απόλυτη και στις ενδείξεις 2-5 μπορεί να χορηγηθεί G-CSF για σχήματα με κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 10%.

**Σημείωση 2:** Σχήματα με πιθανότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 20% είναι τα εντατικοποιημένα (ανά 14 μέρες), η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με NHL και ηλικία άνω των 65, το TAC και ο συνδυασμός ανθρακυκλίνης και ταξάνης στον καρκίνο του μαστού, τα σχήματα 2<sup>ης</sup> γραμμής στον καρκίνο του όρχεως και ειδικά το TIP, η χρήση Torotecan στον καρκίνο του πνεύμονα και των ωοθηκών, το CAV (ACO) στον καρκίνο του πνεύμονα και αρκετά σχήματα στις αιματολογικές κακοήθειες (βλ. Πίνακα 1).



<b>Πίνακας 1. Παράδειγμα Χημειοθεραπευτικών Σχημάτων με κίνδυνο Ε.Ο. 20%</b>	
Ca Ουροδόχου Κύστης	MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) TC (paclitaxel, cisplatin)
Ca Μαστού	TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) Dose-dense AC/T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
Ca Τραχήλου της Μήτρας	TC (paclitaxel, cisplatin)
Γαστρικός Ca	DCF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)
Ca Κεφαλής και Τραχήλου	Paclitaxel, ifosfamide, mesna, cisplatin
Non-Hodgkin Λέμφωμα	CHOP-14 ICE RICE DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
Μη μικροκυτταρικός Ca Πνεύμονα	DP (docetaxel, carboplatin)
Ca Ωοθηκών	Topotecan
Σάρκωμα	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, etoposide) Doxorubicin, ifosfamide
Μικροκυτταρικός Ca Πνεύμονα	CAE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) Topotecan
Ca Όρχεων	VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)

## **A2. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΠΟΜΕΝΟΥΣ ΚΥΚΛΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)**

Αν ο ασθενής εμφάνισε επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τον προηγούμενο κύκλο της Χ/Θ και:

- πρέπει να διατηρηθεί η δόση στα ίδια επίπεδα (ιάσιμα νεοπλάσματα, όπως όγκοι γεννητικών κυττάρων και χοριοκαρκίνωμα).
- η δόση έχει ελαττωθεί υπερβολικά ή έχουμε πολύ μεγάλες καθυστερήσεις μεταξύ των χημειοθεραπειών.

**Σημείωση:** Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις προτιμάται η ελάττωση της δοσολογίας ή αλλαγή σχήματος.

## **B. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

### **B1. ΑΠΥΡΕΤΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ**

Δε συνιστάται η χρήση αυξητικών παραγόντων σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς.

### **B2. ΕΜΠΥΡΕΤΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ**

Χορηγούμε G-CSFs σε παρουσία ενός τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Προβλεπόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας πάνω από 7 -10 ημέρες
- Ηλικία >65 ετών
- Ουδετερόφιλα <100/μL
- Σήψη -Πολυοργανική δυσλειτουργία
- Πνευμονία
- Κυτταρίτιδα - Απόστημα
- Παραρρινοκολπίτιδα
- Μυκητιασική λοίμωξη
- Ανεξέλεγκτη πρωτοπαθής νόσος
- Συνυπάρχουσα λεμφοπενία

***Σημείωση:** Στους υπόλοιπους ασθενείς η εμπύρετος ουδετεροπενία θεωρείται ότι είναι ανεπίπλεκτη και δε χρειάζεται θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες.*

## **Γ. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΓΙΑ ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΤΑΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (DOSE INTENSITY)**

Μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών

## **Δ. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ PBPC**

- Κινητοποίηση περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (PBPC).
- 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση μυελού ή PBPC.

## **Ε. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία συστήνεται η αποφυγή G-CSF και ιδιαίτερα σε ακτινοθεραπεία μεσαυλίου (αύξηση παρενεργειών και θνητότητας).

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί G-CSF, αν υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη χορήγηση της ακτινοθεραπείας λόγω ουδετεροπενίας.

## **ΣΤ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

1. Filgrastim – Lenograstim (G-CSF) 5 µg/Kg/μέρα, ΥΔ εκτός από περιπτώσεις κινητοποίησης περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οπότε χορηγούνται 10 µg/Kg/μέρα σε 1 ή 2 δόσεις, ΥΔ.
2. Molgramostin (GM-CSF) 5-10 µg/Kg/μέρα, ΥΔ
3. PEG- Filgrastim (Neulasta®): 6 mg, ΥΔ, εφάπαξ

## **Ζ. ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

1. Να χορηγούνται 24-72 ώρες μετά τη θεραπεία.
2. Χορήγηση μέχρι ο αριθμός των ουδετερόφιλων να φτάσει τουλάχιστον τις 3000/µL.
3. Η PEG-filgrastim να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία (δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια της, αν και χρησιμοποιείται, για 15ήμερα σχήματα). Δεν έχει ένδειξη σε παιδιά και σε ασθενείς με βάρος μικρότερο των 45Kg και χορηγείται εφάπαξ.
4. Σε μεταμόσχευση μυελού ή PBPC ξεκινάμε με χορήγηση διπλάσιας δόσης 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και συνεχίζουμε μέχρι τα ουδετερόφιλα να ξεπεράσουν τα 1500/µL για 3 ημέρες, οπότε μειώνουμε στην κανονική δόση και διακόπτουμε τη χορήγηση αν παραμείνουν τα ουδετερόφιλα πάνω από 1000/µL για ακόμα 3 ημέρες.
5. Επί αποτυχίας ή καθυστέρησης παραγωγής ουδετερόφιλων μετά τη μεταμόσχευση χορηγείται GM-CSF 10 µg/Kg/μέρα υποδορίως για 14 ημέρες και ακολούθως διακόπτεται για 7 ημέρες για 3 συνολικά κύκλους με διπλασιασμό της δόσης στον 3ο κύκλο.

**Σημείωση:** Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την ισοδυναμία μεταξύ G-CSF και GM-CSF, φαίνεται όμως ότι στις συνιστώμενες δόσεις δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα.

## **Η. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΡΑΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ**

Γίνεται χορήγηση αυτών των παραγόντων μετά από ολοσωματική έκθεση σε δόσεις που αυξάνουν την πιθανότητα θανάτου από ανεπάρκεια μυελού και δεν την καθιστούν βέβαια από άλλες τοξικότητες (γαστρεντερολογικές, νευρολογικές), δηλαδή για δόσεις μεταξύ 3-10 Gy.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct;42(15):2433-53.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
3. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205.
4. UpToDate edition 15.1 (March 2007)

## ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ESMO ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Π.Δ.Ε.) ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

### Ενδείξεις χρήσης των Π.Δ.Ε.

Στους Π.Δ.Ε. ανήκουν οι Epoetin, A, Epoetin B, Darbepoetin και Epoetin Z. Η ένδειξη των Π.Δ.Ε. είναι η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας της οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μη-μυελοειδείς κακοήθειες. Ο στόχος είναι να αποφευχθούν οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων με τις επιπλοκές τους (υπερφόρτωση σιδήρου, μετάδοση λοίμωξης, ανοσοκαταστολή λόγω μεταγγίσεων) και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) με την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου (EMA) έχει εγκρίνει τη χρήση των Π.Δ.Ε ως εξής:

- Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και έχουν επίπεδο  $Hb \leq 10$  g/dl, η θεραπεία με Π.Δ.Ε πρέπει να αποτελεί μια επιλογή για να αυξηθεί η Hb μέχρι 2 g/dl ή να αποφευχθεί η περαιτέρω μείωση της [II,A].
- Σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία δεν υπάρχει ένδειξη για την χορήγηση Π.Δ.Ε και πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θανάτου όταν η Π.Δ.Ε χορηγούνται για να επιτευχθεί επίπεδο Hb 12-14 g/dl [I,A].
- Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με προοπτική ίασης οι Π.Δ.Ε πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή [D].

Οι συστάσεις θεραπείας σύμφωνα με την εγκεκριμένη έγκριση δίνονται στον παρακάτω πίνακα και μπορούν να ακολουθηθούν αν δεν υπάρχει υποψία λειτουργικής έλλειψης σιδήρου (φερριτίνη < 100 mg/ml και κορεσμός TFS < 20%):

- Εάν η αύξηση της Hb είναι τουλάχιστον 1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας η δόση μπορεί να παραμείνει η ίδια ή να μειωθεί κατά 25-50%.
- Εάν η αύξηση της Hb < 1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή, η δόση του επιλεγμένου Π.Δ.Ε μπορεί να αυξηθεί (βλ. πίνακα). Εάν μετά από 4 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας η Hb έχει αυξηθεί  $\geq 1$  g/dl η δόση μπορεί να παραμείνει η ίδια ή να μειωθεί κατά 25-50%.
- Σε περίπτωση ανταπόκρισης η θεραπεία με Π.Δ.Ε πρέπει να διακοπεί 4 εβδομάδες μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.
- Εάν η αύξηση της Hb είναι < 1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή μετά από 8-9 εβδομάδες θεραπείας, η ανταπόκριση στη θεραπεία με Π.Δ.Ε δεν είναι πιθανή και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η αιμοσφαιρίνη αυξηθεί > 2 g/dl για 4 εβδομάδες ή εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβεί τα 12 g/dl, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 25-50%.

- Εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβεί τα 13 g/dl, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί έως ότου η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από τα 12 g/dl και μετά να ξαναρχίσει σε μια δόση 25% χαμηλότερη της προηγούμενης δόσης.
- Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) βελτιώνεται από τους Π.Δ.Ε.
- Η συνέχιση της θεραπείας με Π.Δ.Ε πέραν των 6-8 εβδομάδων και απουσία ανταπόκρισης (αύξηση της αιμοσφαιρίνης <1-2 g/dl ή εξάλειψης της ανάγκης για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, δεν είναι ωφέλιμη [I,A]) .
- Το επίπεδο Hb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 12 g/dl [II,B].
- Δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών Π.Δ.Ε σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

<b>Πίνακας 1. Συστάσεις Θεραπείας Σύμφωνα με την Εγκεκριμένη Ένδειξη (E.M.E.A.)</b>				
	<b>Εποετίνη Α</b>	<b>Εποετίνη Β</b>	<b>Δαρβεποετίνη</b>	<b>Εποετίνη Ζ</b>
Αρχική Θεραπεία	150 IU/kg s.c. t.i.w.	30 000 IU s.c. q.w.	2.25 µg/kg s.c. q.w.	150 IU/kg s.c. t.i.w.
	450 IU/kg s.c. q.w.		500 µg (6.75 µg/kg) s.c. q.3w	450 IU/kg s.c. q.w.
Αύξηση Δόσης	300 IU/kg s.c. t.i.w.	60 000 IU s.c. q.w.	Δεν ενδείκνυται	300 IU/kg s.c. t.i.w.
Μείωση Δόσης	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%
	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%-50%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%-50%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%-50%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%-50%
	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%
Διακοπή Δόσης	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl

s.c.: υποδόρια t.i.w., τρις εβδομαδιαίως, q.w., άπαξ εβδομαδιαίως, q.3w., άπαξ ανά 3 εβδομάδες

## Συστάσεις σε σχέση με το Σίδηρο

- Αρχική και περιοδική παρακολούθηση του σιδήρου, της CRP, της TFS και το επιπέδων φερριτίνης είναι απαραίτητη [D].
- Σε αναιμικούς ασθενείς με μειωμένο σίδηρο, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση Hb σε σύγκριση με την από στόματος ή καθόλου υποκατάσταση σιδήρου [II,A].
- Η χορήγηση σιδήρου φαίνεται επίσης να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που λαμβάνουν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων [I].

## Ασφάλεια

- Η επίδραση των Π.Δ.Ε στην ανταπόκριση του όγκου και τη συνολική επιβίωση των αναιμικών ασθενών με καρκίνο παραμένει ασαφής:

*A) Σε μια μετα-ανάλυση δεν υπήρχε επίδραση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση ή στην πρόοδο της νόσου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με δαρβεποετίνη [I].*

*B) Άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι Π.Δ.Ε αυξάνουν τη θνησιμότητα [combined hazard ratio (cHR) 1.17, 95% CI 1.06-1.30; RR 1.15; 95% CI 1.03-1.29] και χειροτερεύουν την συνολική επιβίωση όταν δίνονται σε ασθενείς με καρκίνο (cHR 1.06, 95% CI 1.00-1.12).*

*Γ) Σε 3 μετα-αναλύσεις οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία δεν είχαν αυξημένη θνησιμότητα. (HR 0.97, 95% CI 0.85-1,1; Chr 1.10, 95% CI 0.98-1.24; 1.04, 95% CI 0.86-1.26).*

- Ο σχετικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αυξημένος κατά 67% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Π.Δ.Ε σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ( RR 1.67, 95% CI 1.35-2.06) [I].

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968;405:1-40.
2. Groopman JE, Itri LM Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-1634.
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26:303-311.
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007;11:1-202.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306.
6. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2008;112:1089-1095.
7. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006;77:378-386.
8. [http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc\\_archive.html](http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html) (last accessed 8 May 2009).
9. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. Oncology 2005;69 Suppl 2:2-7.
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12 Suppl 1:22-34.
11. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001;91:2214-2221.
12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(issue 3). CD003407.
14. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med 2009;60:181-192.
15. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004;104:321-327.
16. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998;103:1070-1074.
17. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2007;12:1264-1273.
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-1307.
19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008;26:1611-1618.



20. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:1040-1050.
21. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-2847.
22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532-1542. Erratum in *Lancet* 2009; 374: 28.
23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:E62-E71.
24. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR, et al Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-1408.

## **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Η ορμονική θεραπεία ασθενών με καρκίνο (ανδρογονικός αποκλεισμός σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και χορήγηση αναστολέων αρωματάσης σε γυναίκες με καρκίνο μαστού), μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα οστεοπόρωση.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία που μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, συνιστάται η αρχική εκτίμηση και η περιοδική παρακολούθηση της οστικής μάζας με DEXA scan.

Σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού οστεοπενίας (T score <-2.5) και οστεοπόρωσης συνιστάται η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής με:

1. Από του στόματος διφωσφονικά με συνοδό χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D.
2. Denosumab 60mg, ΥΔ ανά 6 μήνες με συνοδό χορήγηση σκευασμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Hosking D, Chilvers C, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in post-menopausal women under 60 years of age: Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:485-492.
2. Hilner B, Ingle J, Chlebowski R, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057.
3. Ellis G, Bone H, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-4882.
4. Smith M, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
5. Cummings S, San Martin J, McClung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.

## **ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolism-VTE) αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο και σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου θανάτου. Στη θρομβοεμβολική νόσο περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω και κάτω άκρων, η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας, η θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών καθώς και η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.

### **A. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ**

#### **Σχετιζόμενοι με τον ασθενή**

1. Κληρονομική ή επίκτητη υπερπηκτική διαταραχή.
2. Κακό performance status
3. Προχωρημένη ηλικία
4. Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
5. Παχυσαρκία
6. Κάπνισμα
7. Συνοδά νοσήματα (λοίμωξη, νεφροπάθεια, πνευμονοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριοπάθεια)

#### **Σχετιζόμενοι με τη νόσο**

1. Παρουσία καρκίνου
2. Προχωρημένο στάδιο νόσου
3. Τύπος καρκίνου με αυξημένο κίνδυνο VTE (εγκέφαλος, πάγκρεας, στομάχος, ουροδόχος κύστη, γυναικολογικός, πνεύμονας, λέμφωμα, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, νεφρός, πολλαπλό μύελωμα)
4. Περιοχική λεμφαδενοπάθεια με πίεση αγγείων

#### **Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία**

1. Μεγάλη χειρουργική επέμβαση
2. Παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων
3. Χημειοθεραπεία με bevacizumab, thalidomide, lenalidomide
4. Χορήγηση οιστρογόνων και tamoxifene

## **B. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολική νόσου, συστήνεται η χορήγηση θεραπείας προφύλαξης:

1. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
  - Dalteparin 5.000U x 1, sc
  - Enoxaparin 40mg x 1, sc
  - Tinzaparin 4500U x 1, sc
2. Fondaparinux 2.5mg x 1, sc
3. Μή-κλασματοποιημένη ηπαρίνη 5.000U x 3, sc (μόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς)
4. Κουμαρινικά αντιπηκτικά (επιθυμητό INR: 2-3)

## **B. ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ**

1. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά (επιθυμητό INR: 2-3)

### **B1. Διάρκεια θεραπείας θρομβοεμβολικής νόσου**

- Ελάχιστη διάρκεια 3-6 μήνες σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 6-12 μήνες σε πνευμονική εμβολή.
- Συνεχιζόμενη (δια βίου) θεραπεία σε παρουσία παρογόντων κινδύνου για VTE και σε εξελισσόμενο καρκίνο.
- Σε φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, συνέχιση θεραπείας για όσο διάστημα αυτός παραμένει στη θέση του και όχι λιγότερο από 3 μήνες συνολικά.

## **Γ. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

- a) Πρόσφατη αιμορραγία ΚΝΣ
- b) Εξεργασία ΚΝΣ με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
- c) Ενεργός αιμορραγία
- d) Θρομβοπενία (αιμοπετάλια <50.000μL)
- e) Σοβαρή δυσλειτουργία αιμοπεταλίων (ουραιμία, φάρμακα, MDS)
- f) Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση με κίνδυνο αιμορραγίας.
- g) Υποκείμενη διαταραχή πήκτικότητας.
- h) Νωτιαία αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση.

#### **Δ. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΙΛΤΡΟΥ**

- Αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής.
- Αποτυχία αντιπηκτικής αγωγής.
- Ανεπαρκής συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.
- Καρδιακή ή πνευμονική δυσλειτουργία σοβαρού βαθμού που θα καθιστούσε απειλητική για τη ζωή την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής.
- Ασθενής με πολλαπλά επεισόδια πνευμονικών εμβολών και χρόνια πνευμονική υπέρταση.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Khorana A, Kuderer N, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.
2. Mandala M, Prins M, Labianca C, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-876.
3. Dunkler A, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-5382.
4. Venous thromboembolic disease, NCCN guidelines, version 2.2011 at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf)

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ</b>	5-FU Anastrozole Bevacizumab Capecitabine Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Docetaxel Doxorubicin Epirubicin Everolimus Exemestane Fulvestrant Gemcitabine Lapatinib Letrozole Liposomal doxorubicin Megestrol acetate Methotrexate Mitomycin-C Myocet Paclitaxel Pegylated liposomal doxorubicin Tamoxifen Trastuzumab Vinorelbine Zoledronic acid	
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ</b>	Bevacizumab Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Liposomal doxorubicin Paclitaxel Topotecan Trabectedin	Docetaxel  Irinotecan Oxaliplatin Vinorelbine



	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ</b>	Carboplatin Cisplatin Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Ifosfamide Megestrol acetate Paclitaxel	Docetaxel Irinotecan Oxaliplatin Vinorelbine
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ</b>	5-FU Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Ifosfamide Paclitaxel Topotecan	Irinotecan Vinorelbine
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ</b>	Adriamycin Bevacizumab Carboplatin Cetuximab Cisplatin Cyclophosphamide Docetaxel Erlotinib Etoposide Farmorubicin Gefitinib Gemcitabine Ifosfamide Paclitaxel Pemetrexed Topotecan Vincristin Vinorelbine Zoledronic acid	Irinotecan
<b>ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ</b>	Carboplatin Cisplatin Pemetrexed Raltitrexed	Gemcitabine Vinorelbine

	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>ΘΥΜΩΜΑ &amp; ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΘΥΜΟΥ</b>	Capecitabine Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Doxorubicin Etoposide Ifosfamide Paclitaxel Vincristin	Gemcitabine Irinotecan Pemetrexed Sorafenib Sunitinib
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ</b>	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Docetaxel Epirubicin Leucovorin Oxaliplatin Paclitaxel	Irinotecan
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ</b>	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Docetaxel Epirubicin Leucovorin Oxaliplatin Trastuzumab	Irinotecan
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ</b>	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Erlotinib Gemcitabine Leucovorin Oxaliplatin	Docetaxel
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ</b>	5-FU Carboplatin Cisplatin Gemcitabine	Capecitabine Docetaxel Oxaliplatin Paclitaxel
<b>ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ</b>	Interferon Sorafenib	5-FU Cisplatin Doxorubicin Gemcitabine Oxaliplatin

	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>NET</b>	5-FU Cisplatin Doxorubicin Etoposide Everolimus Interferon-a Lasncreotide Octreotide LAR Streptozocin Sunitinib	
<b>ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ</b>	5-FU Bevacizumab Capecitabine Cetuximab Irinotecan Leucovorin Mytomycin-C Oxaliplatin Panitumumab UFT	
<b>ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΩΚΤΟΥ</b>	5-FU Cisplatin Mytomycin-C	
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ</b>	Carbazitaxel Carboplatin, Cisplatin Denosumab Docetaxel Estramustin Mitoxantrone Prednisolone Vinorelbine Zoledronic acid	
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ</b>	Bleomycin Carboplatin Cisplatin Etoposide Ifosfamide Mesna Methotrexate Paclitaxel Vinblastine	Gemcitabine Irinotecan Oxaliplatin

	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ</b>	Bevacizumab Everolimus Interferon-a Interleukin-2 Pazopanib Sorafenib Sunitinib Temsirolimus	Carboplatin Cisplatin Docetaxel Gemcitabine Ifosfamide Paclitaxel
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ</b>	Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Methotrexate Vinblastine Vinflunine	Paclitaxel
<b>ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ</b>	Carboplatin Cisplatin DTIC Fotemustin Interferon-a Interleukin-2 Temozolomide Vinblastine Vindesine	Docetaxel Imatinib Paclitaxel Sorafenib
<b>ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ</b>	Cyclophosphamide Dacarbazine Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Ifosfamide Mesna Trabectedin Vincristine	Docetaxel Liposomal doxorubicin Paclitaxel Vinorelbine
<b>ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ</b>	Actinomycin Cyclophosphamide Vincristine	
<b>GIST</b>	Imatinib Sunitinib	Sorafenib

	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ</b>	Actinomycin-D Adriamycin Bleomycin Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Etoposide Ifosfamide Leucovorine Mesna Methotrexate Mifamurtide	
<b>ΣΑΡΚΩΜΑ EWING</b>	Actinomycin-D Cyclophosphamide Doxorubicin Etoposide Ifosfamide Mesna Vincristine	
<b>ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ</b>	Bevacizumab Carmustine Irinotecan Lomustine Procarbazine Temozolomide Vincristine	
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ &amp; ΤΡΑΧΗΛΟΥ</b>	5-FU Adriamycin-50 Carboplatin Cetuximab Cisplatin Cyclophosphamide Docetaxel Hydroxyurea Ifosfamide Methotrexate	Paclitaxel
<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ</b>	Cisplatin Doxorubicin	Motesanib disphospate vandetanib Paclitaxel Sorafenib Sunitinib

	<b>Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης</b>	<b>Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα</b>
<b>ΚΑΠΕ</b>	Capecitabine Carboplatin Cisplatin Docetaxel Etoposide Gemcitabine Irinotecan Oxaliplatin Paclitaxel	